

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐOÀN TRỌNG TỬ

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
BẢO TỒN CHI UNG THƯ PHẦN MỀM
GIAI ĐOẠN T2N0M0**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐOÀN TRỌNG TỬ

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
BẢO TỒN CHI UNG THƯ' PHÂN MỀM
GIAI ĐOẠN T2N0M0**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS NGUYỄN ĐẠI BÌNH

HÀ NỘI 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tên tôi là Đoàn Trọng Tú, nghiên cứu sinh khóa 33 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 Nguyễn Đại Bình

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 2020

Người viết cam đoan

Đoàn Trọng Tú

CHỮ VIẾT TẮT

2D	2-Dimensional
3D	3-Dimensional
AJCC(American Joint Committee on Cancer)	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ
BN	Bệnh nhân
BT	Bình thường
CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
CS	Cộng sự
CXR	Chest X ray
PET – CT	Chụp cắt lớp phát bức xạ Positron
ĐƯ	Đáp ứng
FAP	Đa polyp di truyền gia đình
FNCLCC	Hiệp hội chống ung thư Pháp
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
KPS (Karnofsky)	Chỉ số toàn trạng
LFS	Hội chứng Li-Fraumeni
M (Metastasis)	Di căn
MBH	Mô bệnh học
MRI	Chụp cộng hưởng từ
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylenetriamine penta- acetic acid
MFH	U mô bào xơ ác tính
MPNSTs	U bao thần kinh ngoại vi ác tính
N (Lymph nodes)	Hạch
NF	Đa u xơ thần kinh

NS	Nội soi
PT	Phẫu thuật
T (Tumor)	Khối u
TB	Tế bào
TK	Thần kinh
TNM	Phân loại giai đoạn TNM
UICC	Hiệp hội Quốc tế phòng chống Ung thư
UT	Ung thư
UTPM	Ung thư phần mềm
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. Dịch tễ học, các yếu tố nguy ung thư phần mềm.....	3
1.2. Di truyền học và sinh bệnh học phân tử ung thư phần mềm	4
1.3. Các phương pháp chẩn đoán	7
1.3.1. Khám lâm sàng.....	7
* Khối u nguyên phát:.....	7
* Di căn hạch vùng	8
* Di căn xa	8
* Triệu chứng toàn thân	9
1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh	9
1.3.2.1. Hình ảnh về khối u nguyên phát	9
1.3.2.2 Đánh giá về di căn xa.....	13
1.3.3. Chẩn đoán mô bệnh học.....	14
* Sinh thiết	14
* Nguyên lý đánh giá mô bệnh học	15
* Phân loại thể GPB ung thư phần mềm theo WHO 2013 [1]	15
* Độ mô học của ung thư phần mềm.....	17
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn.....	18
1.4. Điều trị bảo tồn ung thư phần mềm chi	21
1.4.1. Điều trị phẫu thuật bảo tồn ung thư phần mềm chi.....	21
* Nguyên tắc phẫu thuật	21
* Phương pháp cắt rộng khối u.....	21
Phẫu thuật cắt rộng khối u	21
* Phương pháp cắt u tiếp cận.....	25
* Phương pháp cắt khoang cơ tận gốc	26
* Phương pháp cắt u trong bao	27
1.4.2. Điều trị tia xạ.....	27
1.4.2.1. Vai trò của điều trị tia xạ đối với ung thư phần mềm chi.	27

1.4.2.2. Các kỹ thuật xạ trị	28
1.4.2.3. Kế hoạch xạ trị hỗ trợ ung thư phần mềm chi.....	30
1.4.2.4. Thẻ tích bia lâm sàng:	31
1.4.2.5. Các bước tiến hành xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật bảo tồn chi UTPM.	32
1.4.3. Các phương pháp điều trị khác	34
* Điều trị hóa chất.....	34
* Điều trị đích	36
1.5. Một số nghiên cứu trong về ung thư phần mềm ở Việt Nam	36
CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	38
2.2 Phương pháp nghiên cứu:.....	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:	39
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	39
2.2.4. Cách thức tiến hành.....	40
2.2.4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị	40
2.2.4.2. Tiến hành điều trị	43
2.2.4.3. Tìm hiểu một số yếu tố tiên lượng	51
2.3. Xử lý số liệu	52
2.4. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu	53
CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	56
3.1.1. Tuổi, giới tính.....	56
3.1.2. Thời gian diễn biến bệnh.....	57
3.1.3. Các triệu chứng lâm sàng	58
3.1.4. Vị trí khối u	59
3.1.5. Kích thước khối u.....	60
3.1.6. Đặc tính khối u trên chụp MRI	61
3.1.7. Mức độ hoại tử u trên đại thể	62
3.1.8. Thẻ lâm sàng khối u	62

3.1.9. Thể mô bệnh học và độ mô học	63
3.1.10. Độ mô học	64
3.1.11. Liên quan một số đặc tính của khối u	64
3.2. Đặc điểm điều trị	66
3.2.1. Đặc điểm phẫu thuật và diện cắt phẫu thuật	66
3.2.2. Đặc điểm xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật	69
3.2.3. Đặc điểm sống thêm và tái phát	74
3.2.3.1. Thời gian sống thêm và tái phát	74
3.2.3.2. Các yếu tố liên quan đến sống thêm và tỷ lệ tái phát	77
3.2.3.2.1. Sống thêm và tái phát theo kích thước u	77
3.2.3.2.2. Sống thêm và tái phát liên quan với độ sâu của u	79
3.2.3.2.3. Sống thêm và tái phát liên quan với độ mô học	81
3.2.3.2.4. Sống thêm và tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật	83
3.2.3.2.5. Sống thêm và tái phát liên quan với liều xạ	85
3.2.3.2.6. Một số yếu tố khác khác liên quan đến sống thêm và tái phát	87
3.2.3.2.7. Sống thêm liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến ...	88
3.2.3.2.8. Tái phát liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến	89
CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN	90
4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	90
4.1.1. Tuổi , giới	90
4.1.2. Thời gian diễn biến bệnh	91
4.1.3. Các triệu chứng lâm sàng khối u	91
4.1.4. Vị trí khối u	92
4.1.5. Kích thước khối u	93
4.1.6. Đặc tính khối u trên phim chụp MRI	95
4.1.7. Mức độ hoại tử u	96
4.1.8. Thể lâm sàng khối u	96
4.1.9. Thể mô bệnh học	97
4.1.10. Phân độ mô học	99
4.1.11. Liên quan của một số đặc tính khối u	100

4.2. Đặc điểm điều trị.....	103
4.2.1. Đặc điểm phẫu thuật.....	103
4.2.2. Đặc điểm điều trị tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật	108
4.2.3. Đặc điểm sống thêm.....	114
4.2.3.1. Thời gian sống thêm và tái phát.....	114
4.2.3.2. Các yếu tố liên quan đến sống thêm	118
4.2.3.2.1. Sống thêm và tái phát theo kích thước u.....	118
4.2.3.2.2. Tái phát và sống thêm theo độ sâu của u	120
4.2.3.2.3. Tái phát và sống thêm theo độ mô học	122
4.2.3.2.4. Tái phát và sống thêm theo phương pháp phẫu thuật	124
4.2.3.2.5. Sống thêm và tái phát liên quan với liều xạ trị	127
4.2.3.2.6. Một số yếu tố khác khác liên quan đến sống thêm và tái phát	129
4.2.3.2.7. Các yếu tố tiên lượng theo phân tích đa biến.....	130
KẾT LUẬN	133
KIẾN NGHỊ	135
CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	136

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Phân bố vị trí theo nhóm tuổi của ung thư phần mềm	3
Hình 1.2. Sarcom mô nhầy	11
Hình 1.3. Khối u bao thần kinh ngoại vi ác tính gối phải	12
Hình 1.4. Khối UTPM đùi phải trên FDG-PET scan	13
Hình 1.5. Một số thể giải phẫu bệnh UTPM	18
Hình 1.6. Lập kế hoạch xạ trị hỗ trợ UTPM chi	34
Hình 2.1. Khối UTPM đùi kích thước lớn, nằm sâu sát thần kinh hông to, cắt u diện cắt dưới 1cm.....	44
Hình 2.2. Phương pháp phẫu thuật cắt u bảo tồn chi	45

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Chuyển đoạn nhiễm sắc thể và kiểu gen của một số thể sarcom	6
Bảng 2.1. Thang điểm đánh giá mức độ phù bạch huyết Stern	49
Bảng 2.2. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng cấp tính do xạ trị (RTOG).....	49
Bảng 2.3. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng mạn tính do xạ trị (RTOG)	50
Bảng 3.1. Thời gian từ lúc phát hiện có u đến khi vào viện	57
Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng	58
Bảng 3.3. Vị trí khối u.....	59
Bảng 3.4. Kích thước khối u	60
Bảng 3.5. Đặc tính khối u trên phim MRI	61
Bảng 3.6. Mức độ hoại tử u.....	62
Bảng 3.7. Thể lâm sàng khối u.....	62
Bảng 3.8. Thể mô bệnh học	63
Bảng 3.9. Độ mô học.....	64
Bảng 3.10. Liên quan giữa thể lâm sàng và kích thước khối u.....	64
Bảng 3.11. Liên quan giữa thể lâm sàng u với vị trí khối u.....	65
Bảng 3.12. Liên quan giữa kích thước u với độ mô học.....	65
Bảng 3.13. Liên quan giữa độ mô học với bờ khối u trên phim MRI	66
Bảng 3.14. Đặc điểm phẫu thuật	66
Bảng 3.15. Đặc điểm diện cắt	67
Bảng 3.16. Phương pháp phẫu thuật theo phân loại của Eneking	67
Bảng 3.17. Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với kích thước u.....	68
Bảng 3.18. Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với thể lâm sàng u	68
Bảng 3.19. Biến chứng sớm sau phẫu thuật.....	69
Bảng 3.20. Đặc điểm xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật.....	69
Bảng 3.21. Biến chứng phù bạch huyết sau xạ trị.....	70

Bảng 3.22. Liên quan giữa liều xạ với một số yếu tố	70
Bảng 3.23. Liên quan phù bạch huyết với một số yếu tố.....	71
Bảng 3.24. Biến chứng da cấp tính do xạ trị hỗ trợ	71
Bảng 3.25. Biến chứng vết mổ do xạ trị	72
Bảng 3.26. Các biến chứng muộn do xạ trị.....	73
Bảng 3.27. Kết quả sống thêm toàn bộ	74
Bảng 3.28. Kết quả sống thêm không bệnh	75
Bảng 3.29. Kết quả về tỷ lệ tái phát.....	76
Bảng 3. 30. Kết quả sống thêm toàn bộ theo kích thước u	77
Bảng 3.31. Tái phát liên quan với kích thước u.....	78
Bảng 3.32. Kết quả sống thêm toàn bộ theo độ sâu của u	79
Bảng 3.33. Kết quả tái phát theo độ sâu của u.....	80
Bảng 3.34. Kết quả sống thêm toàn bộ theo độ mô học	81
Bảng 3.35. Liên quan giữa tỷ lệ tái phát với độ mô học.....	82
Bảng 3.36. Kết quả sống thêm toàn bộ theo phương pháp phẫu thuật	83
Bảng 3.37. Tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật.....	84
Bảng 3.38. Kết quả sống thêm toàn bộ theo liều xạ	85
Bảng 3.39. Tái phát liên quan với liều xạ	86
Bảng 3.40. Một số yếu tố khác liên quan đến sống thêm và tái phát	87
Bảng 3.41. Các biến có giá trị dự báo nguy cơ tử vong.....	88
Bảng 3.42. Các biến có giá trị dự báo nguy cơ tái phát.....	89

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	56
Biểu đồ 3.2. Kết quả sống thêm toàn bộ	74
Biểu đồ 3.3. Kết quả sống thêm không bệnh	75
Biểu đồ 3.4. Kết quả về tỷ lệ tái phát.....	76
Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ theo kích thước u.....	77
Biểu đồ 3.6. Tái phát liên quan với kích thước u.....	78
Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo độ sâu của u	79
Biểu đồ 3.8. Tái phát liên quan với độ sâu của u	80
Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ liên quan với độ mô học.....	81
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ tái phát liên quan với độ mô học.....	82
Biểu đồ 3.11. Sống thêm toàn bộ liên quan với phương pháp phẫu thuật.....	83
Biểu đồ 3.12. Tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật.....	84
Biểu đồ 3.13. Sống thêm toàn bộ liên quan với liều xạ	85
Biểu đồ 3.14. Tái phát liên quan với liều xạ	86

ĐẶT VẤN ĐỀ

UTPM là khối u ác tính ít gặp phát sinh từ các mô liên kết ngoài xương và hệ thần kinh ngoại biên. Chúng có thể ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, nhưng hay gặp ở chi đặc biệt là chi dưới. UTPM là bệnh hiếm gặp chiếm khoảng 1% các tổn thương ác tính ở người lớn và khoảng 21% các tổn thương ác tính ở trẻ em, bệnh đa dạng về vị trí, đa dạng về loại mô bệnh học [1], [4], [5]. Tỷ lệ ung thư phần mềm toàn bộ và tỷ lệ hiệu chỉnh theo tuổi là 6.2 và 4.8 trên 100 nghìn dân trong một năm [5]. Theo phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO), phân nhóm của UTPM bao gồm hơn 50 thể giải phẫu bệnh khác nhau, phân loại dựa trên nguồn gốc của mô [1]. Bệnh phân bố đều ở 2 giới, theo nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình tỉ lệ nam/nữ 1,07 [32].

Các biểu hiện lâm sàng hay gặp là nổi u, khối u to dần về kích thước, khối u ban đầu thường ít đau, khi khối u lớn chèn ép mô lân cận gây triệu chứng đau, khối u có thể nằm ở nông ngay dưới da dễ phát hiện, hoặc có thể nằm ở sâu trong các bó cơ, khi khối u lớn mới phát hiện ra. Khối u to lên có thể phá vỡ da, loét, chảy máu [24], [39].

Trong các phương pháp chẩn đoán, chụp MRI có vai trò quan trọng chẩn đoán kích thước khối u, liên quan của khối u với các bó cơ, thần kinh, mạch máu. Sinh thiết khối u bằng phương pháp sinh thiết mở hoặc sinh thiết kim chẩn đoán mô bệnh học là phương pháp có giá trị chẩn đoán xác định.

Điều trị bảo tồn chi ung thư phần mềm với mục đích là tăng tỷ lệ sống thêm, tránh các biến chứng tại chỗ, duy trì tối đa chức năng của chi. Phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng nhất, quyết định hiệu quả điều trị, với nguyên tắc cắt rộng khối u và tổ chức lành xung quanh, đạt được diện cắt vi thể không còn tế bào ung thư. Tuy nhiên thách thức lớn khi phẫu thuật bảo tồn chi ung thư phần mềm là những khối u lớn nằm sát các bó mạch, thần kinh, xương thì khó cắt rộng rãi khối u và tổ chức lành xung quanh khối u. Với những khối u này có

thể cắt diện cắt tiếp cận, tuy vậy vẫn phải đảm bảo diện cắt vì thể không có tế bào ung thư, sau đó kết hợp với xạ trị để là giảm tái phát tại chỗ. Những năm gần đây, sự cải thiện các phương pháp phẫu thuật tạo hình, vi phẫu kết hợp điều trị đa mô thức và giảm các khiếm khuyết về chức năng ở các bệnh nhân mà trước kia thường là chỉ định cắt cụt chi.

Tia xạ bổ trợ có vai trò làm giảm tái phát tại chỗ, nhưng không cải thiện thời gian sống thêm, liều xạ trung bình (50-60Gy) có thể loại bỏ hiệu quả các tổn thương vi thể xung quanh khối u, mang lại kết quả đạt được khi so sánh với cắt cụt chi [5]. Hầu hết các báo cáo của các tác giả nước ngoài cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ khoảng 85-90% đối với ung thư phần mềm chi có độ mô học cao và 95-100% đối với ung thư phần mềm độ mô học thấp phụ thuộc tùy vào kích thước u [8], [9], [10], [11]. Trong những năm 1970, hơn một nửa bệnh nhân ung thư phần mềm chi phải cắt cụt. Với sự tiến bộ của phương pháp phẫu thuật, đặc biệt phẫu thuật tạo hình, vi phẫu kết hợp với xạ trị bổ trợ, tỷ lệ cắt cụt chi giảm xuống còn khoảng 1% mà không làm thay đổi tỷ lệ sống thêm [12]. Vai trò của điều trị hóa chất, miễn dịch cũng như điều trị đích đến nay còn rất nhiều hạn chế.

Hiện nay tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu tỉ mỉ về phối hợp đa mô thức trong điều trị bảo tồn UTPM chi, nhất là đối với UTPM chi kích thước lớn, độ mô học cao. Do vậy tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “*Nghiên cứu kết quả điều trị bảo tồn chi ung thư phần mềm giai đoạn T2N0M0*” với hai mục tiêu sau đây:

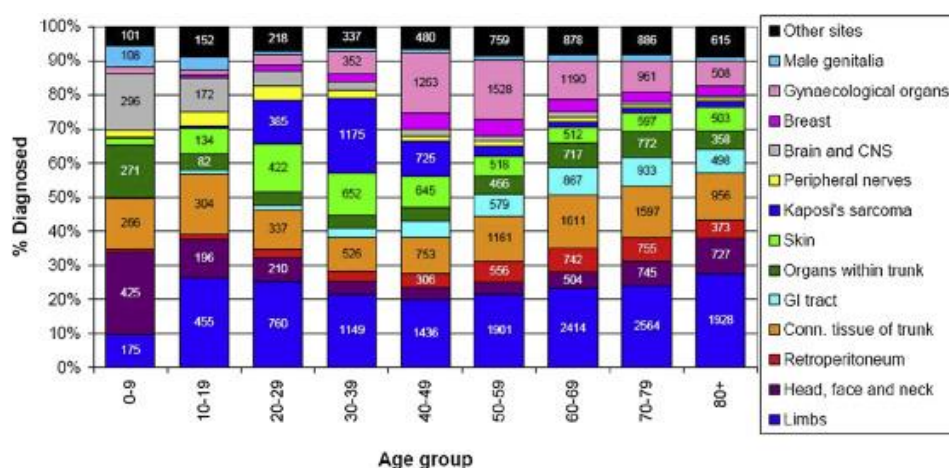
Mục tiêu nghiên cứu

1. *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phần mềm chi giai đoạn T2N0M0*
2. *Đánh giá kết quả phẫu thuật bảo tồn chi và tia xạ bổ trợ.*

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học, các yếu tố nguy ung thư phần mềm

- Ung thư phần mềm là bệnh hiếm gặp, chiếm khoảng 21% tổng số các khối u đặc ác tính ở trẻ em và khoảng 1% các tổn thương ác tính ở người lớn, nhưng chiếm tỷ lệ tử vong 2% do ung thư. Trên thế giới không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ mắc ung thư phần mềm theo tuổi, giới, chủng tộc và khu vực địa lý. Tỷ lệ mắc ung thư phần mềm chuẩn theo tuổi hàng năm/100.000 dân ở các nước có khác nhau. Tại Anh, Pháp, Đức, Ý và Tây Ban Nha, nam giới có tỷ lệ mắc 1,4 – 2,8/100.000 dân, nữ giới có tỷ lệ mắc thấp hơn, từ 1,2 - 1,8/100.000 dân. Ở Châu Phi, Châu Mỹ và Châu Đại Dương, tỷ lệ nam giới từ 1,2-2,3/100.000 dân, ở nữ giới từ 1,5-2/100.000 dân, khác không đáng kể so với châu Âu. Tại Châu Á nam giới Trung Quốc có tỷ lệ mắc 1,7/100.000 dân trong khi nữ giới có tỷ lệ mắc 1,3/100.000 dân. Ở nước ta, Hà Nội có tỷ lệ mắc ở nam là 1,6 và ở nữ là 1,1/100.000 dân, thành phố Hồ Chí Minh có tỷ lệ mắc ở nam là 1,1 và ở nữ là 0,8/100.000 dân [5], [6].



Hình 1.1. Phân bố vị trí theo nhóm tuổi của ung thư phần mềm [5]

- Phần lớn ung thư phần mềm không rõ nguyên nhân. Nhưng một số yếu tố liên quan hoặc di truyền đã được xác định [5]. Các vấn đề này bao gồm các yếu tố di truyền, đột biến gene, điều trị tia xạ, hóa chất, các hóa chất gây

ung thư, các kích thích mạn tính, và phù bạch huyết. Hơn nữa, virus HIV và HPV 8 đã được xác định gây nên sarcom Kaposi.

1.2. Di truyền học và sinh bệnh học phân tử ung thư phần mềm

- Di truyền học của UTPM được phân thành hai loại chính:

- + Sự thay đổi gene đặc hiệu và kiểu nhân thường, gồm các gen hợp nhất do chuyển đoạn (ví dụ PAX3-FKHR ở sarcom cơ vân thể hốc) hoặc đột biến điểm đặc hiệu (ví dụ đột biến c-kit ở u mô đệm dạ dày ruột GIST).

- + Các thay đổi gene không đặc hiệu và kiểu nhân không cân bằng, phức hợp do nhiều tổn thất di truyền và tăng các yếu tố di truyền (ví dụ sarcom xương, MHF, sarcom mỡ, sarcom huyết quản, sarcom cơ trơn).

- Các sarcom liên quan đến các gen hợp nhất chiếm khoảng 1/3. Trong nhiều trường hợp, sản phẩm protein bất thường của các gen hợp nhất hoạt động như một yếu tố điều hòa sao chép bất thường, tạo ra các phân tử sinh u. Ngược lại, sinh bệnh học phân tử sarcoma với phức hợp kiểu nhân không cân bằng chưa rõ ràng, nhưng bất hoạt con đường P53 là một đặc tính khác biệt chính giữa các khối u và những người có biến đổi gen đơn giản [14].

- Đột biến gene soma: có tỷ lệ các thay đổi gen soma mắc phải ở UTPM và UT xương. Trong một nghiên cứu của mẫu sinh thiết u của UTPM, sự hợp nhất đồng thời của di truyền tế bào chuẩn và bộ thể DNA bởi luồng đếm tế bào xác định một quần thể tế bào bất thường do một hoặc cả hai phương pháp trong 84% của các khối u [15].

- Các đột biến soma của các gen đặc hiệu trên thể mô bệnh học của sarcom phần mềm. Một nghiên cứu trình tự DNA của 722 gen mã hóa protein liên quan đến 200 mẫu của UTPM của 7 thể mô bệnh học khác biệt [15]. Các gen đột biến bao gồm gen ức chế ung thư p53 (17% của sarcom mỡ đa hình), NF1 (10.5% của sarcom xơ nhầy và 8% của sarcom mỡ đa hình) và PIK3CA (18%

sarcom mỡ tế bào tròn/sarcom mỡ nhầy). Khuếch đại DNA của NST 12q ở 90% BN sarcom mỡ không biệt hóa. Gene khuếch đại trong 12q13-15 ở sarcom mỡ biệt hóa tốt và sarcom mỡ không biệt hóa bao gồm MDM2, HMGA2, YEATS4, CDK4 và SAS [16].

- Gene NF1: Gen NF1 mã hóa protein neurofibromin có chức năng như một Ras-GTPase ngăn chặn con đường Ras [17]. Mất NF1, xảy ra ở MPNST ở bệnh nhân NF1 hoạt hóa tín hiệu Ras [17].

- Gene PI3KCA: Gen PI3KCA mã hóa cho tiểu đơn vị xúc tác của phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), phosphorylate các lipid để tạo ra tín hiệu thứ 2 điều hòa tăng sinh tế bào. Các đột biến PIK3A ở sarcom mỡ tế bào tròn/sarcom mỡ nhầy [15]

- Gene p53: protein p53 kích hoạt sao chép, vai trò quan trọng trong tích hợp các tín hiệu gây phân chia tế bào, tổng hợp DNA sau tổn thương DNA và chết tế bào theo chương trình (apoptosis). Tổn thương DNA làm tăng nồng độ protein p53, có thể giữ chu kỳ tế bào tại pha G1 / S, cho phép tế bào sửa chữa tổn thương hệ gen hoặc để bắt đầu quá trình apoptosis [18]. Gen p53 cũng có vai trò ức chế khối u và các thay đổi là những đột biến phổ biến nhất trong một nhóm các khối u ác tính. Trong khi đó, các đột biến gene tạo nên protein p53, tích lũy trong tế bào và được phát hiện bằng nhuộm hóa mô miễn dịch[18].

- Gen ATRX: là một đột biến gen hay gặp nhất sau TP53 ở một số thể sarcoma. Mất biểu hiện ATRX xảy ra ở một số thể sarcoma như sarcoma huyết quản, sarcom đa hình không biệt hóa và sarcom mỡ biệt hóa [19].

- Gen MDM2: ở vị trí 12q15 sản phẩm của gen này chủ yếu tập chung ở nhân, hoạt động như một chất ức chế sản phẩm gen ức chế khối u TP53. Sản phẩm MDM2 che giấu miền kích hoạt của protein p53, do đó ức chế hoạt động phiên mã TP53 [18].

- Gen CDK4: mã hóa kinase phụ thuộc cyclin, khuếch đại 12p14, khuếch đại CDK4 tìm thấy ở nhiều loại sarcom bao gồm cả sarcom mỡ [19].

- Gen SAS: nằm ở 12q14, được ghép với CDK4 ở một số sarcom phần mềm. SAS mã hóa protein xuyên màng 4 có thể hoạt động trong việc truyền tín hiệu và kiểm soát tăng trưởng tế bào[20].

- Chuyển đoạn nhiễm sắc thể: một số sarcom phần mềm có các chuyển đoạn NST không đặc hiệu, dùng làm tiêu chuẩn chẩn đoán xác định các thể UTPM, những bất thường NST này biểu hiện ở mức phân tử, nhiều gen đã xác định quan trọng với sinh học phân tử của các khối u. Xác định các tín hiệu phân tử này cung cấp sự thay đổi phân tử, nền tảng cho sự phát triển và duy trì của sarcom. Các chuyển đoạn này tạo ra các protein tổng hợp đặc trưng cho tế bào sarcoma, là mục tiêu hứa hẹn cho điều trị đích các sarcoma [20].

Bảng 1.1. Chuyển đoạn nhiễm sắc thể và kiểu gen của một số thể sarcom

Chuyển đoạn nhiễm sắc thể	Gen
Sarcom tế bào sáng: (12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1
Sarcom mỡ nhày t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-CHOP (FUS-DDIT3) EWSR1-CHOP (EWSR1-DDIT3)
Sarcom cơ vân thể hốc t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FOXO1A PAX7-FOXO1A
Sarcom bao hoạt dịch(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1, SSX2, or SSX4
Sarcom xot(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3
Sarcom phần mềm thể hốc t(X;17)(p11.2;q25)	ASPL-TFE3
Sarcom nội mô huyết quản biểu mô t(1;3)(p36;q25)	WWTR1-CAMTA1

1.3. Các phương pháp chẩn đoán

1.3.1. Khám lâm sàng

* Khối u nguyên phát:

- UTPM xảy ra ở tất cả các vị trí trên cơ thể, nhưng phần lớn hay gặp ở chi. Nghiên cứu 4550 bệnh nhân ở Mỹ cho thấy: Đùi, mông, bẹn và chi dưới: 46%. Chi trên: 13%. Thân mình: 18%. Sau phúc mạc: 13%. Đầu cổ: 9% [2].

- Biểu hiện lâm sàng thường là một khối ít đau, to dần dần. Khối u có thể khá lớn, đặc biệt ở đùi và sau phúc mạc. Một số bệnh nhân có biểu hiện đau hoặc các triệu chứng liên quan với sự trèn ép của khối u. Một số bệnh nhân có các triệu chứng toàn thân như sốt hoặc gày sút cân.

- Các ung thư phần mềm có mức độ phát triển khác nhau tùy thuộc vào mức độ ác tính của khối u. Khi thăm khám khối u cần khai thác diễn biến của khối u, khối u lớn nhanh hay chậm, có hay không các triệu chứng chèn ép thần kinh mạch máu. Thăm khám thực để xác định kích thước khối u, khối u ở bình diện nông hay sâu, có cố định vào cấu trúc lân cận hay không và có phù hoặc dấu hiệu chèn ép thần kinh không. Thường UTPM hay chẩn đoán muộn, bệnh nhân thường ít để ý vì khối u ít gây đau [39].

- Một khối u khi thăm khám nghi ngờ ác tính khi [40]:

- + Khối phần mềm > 5cm
- + Khối có tính chất đau
- + Khối có tăng dần kích thước.
- + Khối có kích thước bất kỳ nhưng ở sâu so với cân nông.
- + Khối tái phát sau phẫu thuật.

- Trong một nghiên cứu tiền cứu trên 365 bệnh nhân được xác định có UTPM, khối u ở sâu là yếu tố đặc hiệu nhất cho tính chất ác tính, tiếp đó là khối u kích thước trên 5cm và thời gian phát triển khối u [41].

*** Di căn hạch vùng**

- Ung thư phần mềm hiếm di căn hạch vùng. Tỷ lệ ung thư phần mềm di căn hạch vùng dao động từ 1.75% đến 5.9% [44]. Các thể mô bệnh học có nguy cơ di căn hạch cao nhất là sarcom cơ vân, sarcom màng hoạt dịch, sarcom tế bào sáng và sarcom huyết quản. Các thể này di căn hạch vùng thấy ở khoảng 10% tổng số bệnh nhân. Ung thư phần mềm ở chi dưới hay gặp di căn hạch vùng hơn các vị trí khác. Tỷ lệ di căn hạch vùng của ung thư phần mềm chi dưới có nghiên cứu lên đến 24% [44] [45].

- Nghiên cứu tiền cứu 1772 bệnh nhân ung thư phần mềm tại trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering xác định 46 bệnh nhân (2.6%) có di căn hạch. Thời gian trung bình phát hiện di căn hạch là 27 tháng dao động từ 1 tháng đến 16 năm sau mô u nguyên phát [56].

- Chẩn đoán di căn hạch vùng biểu hiện bằng một hoặc nhiều khối hạch vùng kích thước lớn hơn bình thường, đặc tính trên siêu âm hoặc cộng hưởng từ, hạch mất cấu trúc sinh lý, chẩn đoán xác định bằng sinh thiết đánh giá mô bệnh học [24], [44] [45].

*** Di căn xa**

- Ung thư phần mềm hay di căn theo đường máu và hay gặp di căn lên phổi. Hay gặp ở sarcom có độ mô học cao, kích thước lớn, ở sâu và thể mô bệnh học đặc biệt. Hầu hết di căn của ung thư phần mềm chi, thành ngực và đầu cổ là di căn phổi. Thời gian sống thêm trung bình sau khi phát hiện di căn xa là từ 11 đến 15 tháng và 20-25% bệnh nhân di căn xa vẫn sống thêm 2 đến 3 năm [52]. Nghiên cứu của Tomoki Nakamura trên 255 bệnh nhân ung thư phần mềm, 63 bệnh nhân có di căn xa, 82% (52/63) có di căn phổi, và 10% di căn não, 3% di căn gan, 1.5% di căn tim, 1.5% di căn tuyến thượng thận và 1.5% di căn khung chậu [53].

- Dấu hiệu lâm sàng của di căn thường không rõ ràng, bệnh nhân có thể có triệu chứng ho, khạc máu, khó thở, đau do chèn ép tại vị trí di căn. Chẩn đoán di căn xa dựa vào chụp XQ, đặc biệt CT lồng ngực đánh giá di căn phổi với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. Chụp PET đánh giá di căn toàn thân [24], [52].

*** Triệu chứng toàn thân**

- UTPM ít ảnh hưởng toàn thân. Khối u phá vỡ da chảy máu nhiều, biểu hiện da xanh và niêm mạc nhợt. U bội nhiễm gây sốt, mệt mỏi và sút cân. Giai đoạn cuối của bệnh thường biểu hiện suy mòn do bệnh nhân ăn không ngon, mất ngủ và đau nhiều [24], [32].

1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh

Nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh được sử dụng để giúp cho xác định nguyên nhân của một khối u phần mềm, quyết định kế hoạch cắt rộng rãi khối u và xác định có hay không có di căn xa.

1.3.2.1. Hình ảnh về khối u nguyên phát

*** XQ thường**

Chụp phim XQ có ích cho việc loại trừ khối u phần mềm xuất phát từ xương và phát hiện các ổ canxi hóa trong khối u như trong các sarcom xương (ngoài xương) của mô mềm và sarcom bao hoạt dịch.

*** Siêu âm**

Siêu âm được sử dụng đánh giá ban đầu của một khối u phần mềm, đánh giá kích thước, vị trí và tính đồng nhất của các tổn thương phần mềm. Phân biệt giữa khối u nang và khối u đặc. Khối u nghi ngờ ác tính trên siêu âm bao gồm tăng kích thước, ranh giới khối u không đều, cấu trúc âm không đồng nhất và biến dạng về cấu trúc.

*** Chụp cắt lớp vi tính (CT scanner)**

- Chụp cắt lớp vi tính đánh giá chi tiết và hiệu quả nhất về cấu trúc xương, đánh giá chi tiết các tổn thương xương, vùng chuyển hoá xương hoặc khí trong mô mềm có thể không biểu hiện trên MRI. Trong trường hợp bệnh nhân sau phẫu thuật có kim loại, hình giả của chùm tia cứng có thể được giảm thiểu. Với sự ra đời của MDCT, CT chụp động mạch đã trở thành một phương thức hữu ích để đánh giá giải phẫu mạch máu.

- CT chỉ định cho những trường hợp chống chỉ định với MRI. Trong một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa CT và MRI trong việc xác định khối u xâm lấn cơ, xương, khớp và cấu trúc thần kinh mạch máu[54], [55]. CT đánh giá di căn phổi tốt hơn MRI, cũng như thực hiện các biện pháp can thiệp, sinh thiết dưới hướng dẫn của CT.

*** Chụp cộng hưởng từ (MRI)**

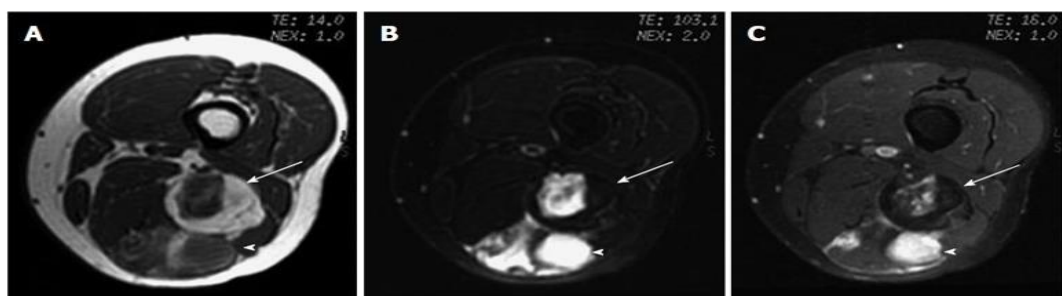
- Chụp cộng hưởng đánh giá chính xác cả xương và phần mềm, có giá trị chẩn đoán và đánh giá giai đoạn. MRI đánh giá chính xác vị trí giải phẫu, liên quan với thần kinh mạch máu. MRI đánh giá xâm lấn của khối u vào một hoặc nhiều bó cơ, là phương pháp quan trọng đánh giá giai đoạn đặc biệt trong việc lập kế hoạch phẫu thuật. MRI mô tả cấu trúc giải phẫu, dự kiến vật da cơ dễ phủ vết thương và trong lập kế hoạch xạ trị hỗ trợ[54], [57].

- Khối u nghi ngờ ác tính trên MRI khi khối u lớn và không đồng nhất, chỉ có 5% các khối u phần mềm lành tính có kích thước trên 5cm [55]. Kết hợp các của các cường độ tín hiệu cho thấy các thành phần khối u khác nhau (mỡ, nước và máu...) có thể cung cấp thông tin về bản chất bệnh lý của khối mô mềm. Đặc tính cường độ tín hiệu cộng hưởng từ của phần lớn các tổn thương phần mềm bao gồm cả sarcom phần mềm là không đặc hiệu. Chúng có xu hướng biểu hiện cường độ tín hiệu trung gian trên hình ảnh T1W so với cơ xương và cường độ tín hiệu cao trên hình ảnh T2W.

- Cộng hưởng từ có chất cản quang: Dùng Gd-DTPA giúp phân biệt hình thái các khu vực khác nhau trong khối u. Sarcom phần mềm độ mô học cao thường biểu hiện vùng tăng tương phản ngoại vi với vùng trung tâm không tăng tương phản, là một công cụ có giá trị trong việc phân biệt lành tính với khối u phần mềm ác tính [58]. Kỹ thuật này cung cấp đặc tính của phân bố mạch máu, vùng tưới máu, tính thấm mao mạch và thành phần của khoang gian bào. Bệnh nhân sarcom phần mềm độ cao, chụp cộng hưởng từ tăng tương phản động có giá trị đánh giá hiệu quả của của hoá chất toàn thân hoặc tại chỗ, biểu hiện bằng các vùng hoặc các điểm thoái triển của khối u.

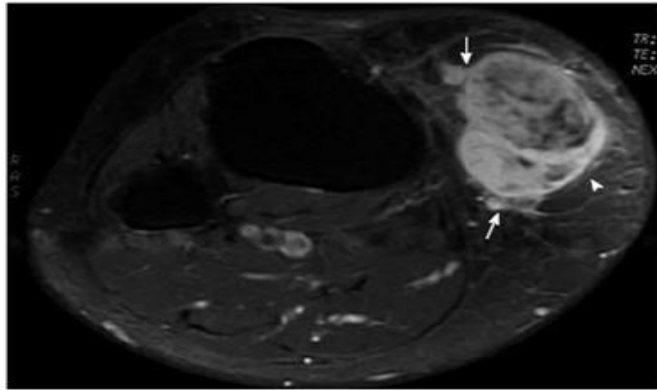
- Vai trò của chụp cộng hưởng từ đối với ung thư phần mềm chi: Chụp cộng hưởng từ (MRI) và chụp CT-scan chính xác như nhau trong việc đánh giá kích thước và độ xâm lấn khối u. Cộng hưởng từ chính xác hơn CT-scan đánh giá mức độ xâm lấn các bó cơ do đó là phương pháp được lựa chọn để đánh giá giai đoạn ở bệnh nhân ung thư phần mềm chi, phát hiện ung thư phần mềm tái phát, một khối nghi ngờ tái phát cao khi có hiệu ứng khối ở mô xung quanh.

+ MRI xác định bản chất tổn thương: Một số tổn thương phần mềm đặc biệt có đặc điểm hình ảnh và lâm sàng đặc biệt cho phép chẩn đoán mà không cần sinh thiết [44].



Hình 1.2. Sarcom mỡ nhầy [44]

+ Một tổn thương không xác định cần phải được chẩn sinh thiết để có chẩn đoán chính xác bản chất khối u, chẩn đoán một tổn thương nghi ngờ ác tính không nên chỉ dựa vào hình ảnh, mà cần phải được sinh thiết



Hình 1.3. Khối u bao thần kinh ngoại vi ác tính gối phải [44]

Khối u (mũi tên) có ranh giới không đều

+ Đặc điểm bờ viền của khối u: khối u có vỏ hoặc ranh giới rõ thường hướng đến khối u lành tính, ngược lại khối u có ranh giới không rõ hoặc có diện thâm nhiễm thường là khối u ác tính. Đặc tính rìa khối u giúp xác định mức độ tiến triển tại chỗ giúp lập kế hoạch phẫu thuật cắt rộng tổn thương.

+ Đặc điểm tín hiệu trên phim chụp cộng hưởng từ: Hầu hết các tổn thương lành tính có tín hiệu đồng nhất trên hình ảnh T1-W và T2-W, có trường hợp ngoại lệ, ví dụ khối u xơ thần kinh và u huyết quản biểu hiện tín hiệu không đồng nhất trên hình ảnh T2-W. Hầu hết các tổn thương ác tính có tín hiệu đồng nhất trên T1-W nhưng tín hiệu không đồng nhất trên T2-W.

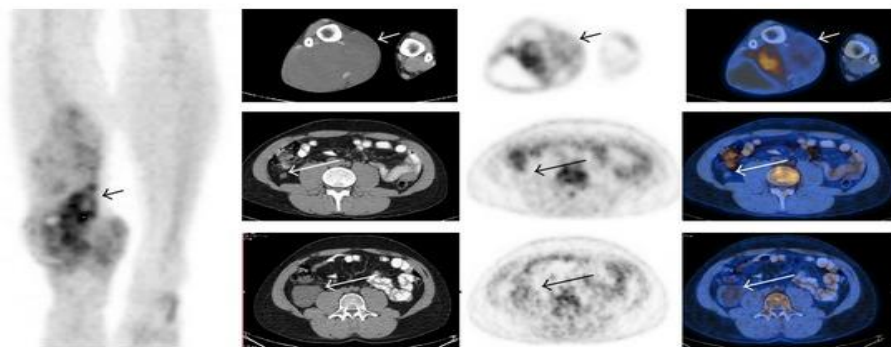
Một khối u có ranh giới rõ với cường độ tín hiệu bên trong đồng nhất cũng không thể xác định chính xác tổn thương lành tính. Ví dụ sarcom mỡ độ thấp và sarcom cơ trơn là tổn thương ác tính có đặc tính lành tính trên phim chụp. Tổn thương phần mềm do chấn thương (ví dụ tụ máu) có thể giống ác tính.

*** Chụp PET**

-Vai trò của PET trong chẩn đoán sarcoma vẫn đang được đánh giá. Nhiều loại khối u đặc biệt các ung thư phần mềm có độ mô học cao có tỷ lệ glycolysis cao hơn các mô bình thường, do đó có độ hấp thu FDG cao hơn

khối u ác tính độ thấp và khối u lành tính. Được coi là dương tính khi độ hấp thu lớn hơn tổ chức bên đối diện hoặc mô của cơ quan lân cận.

- Một số nghiên cứu cho thấy PET/CT có thể phân biệt các khối u phần mềm lành tính với UTPM, nhạy cảm nhất đối với UTPM có độ mô học cao [60], [61]. Tuy nhiên khả năng phân biệt các khối u phần mềm lành tính với UTPM có độ mô học thấp và trung bình còn hạn chế, PET/CT không được khuyến cáo cho đánh giá ban đầu cho một khối u phần mềm [62], [63].



Hình 1.4. Khối UTPM đùi phải trên FDG-PET scan [63].

1.3.2.2.Đánh giá về di căn xa

- Ung thư phần mềm có đặc tính hay di căn xa, trong đó di căn phổi chiếm khoảng 80% [64]. Các bệnh nhân có nghi ngờ trên phim chụp XQ phổi, kết hợp với chụp CT ngực để chẩn đoán xác định, Chụp CT ngực cũng nên chỉ định ở bệnh nhân có nguy cơ di căn phổi cao (khối u nguyên phát >5cm, ở lớp sâu hoặc có độ mô học trung bình hoặc cao)[62].

- Xạ hình xương ít có giá trị đánh giá di căn, ung thư phần mềm ít di căn xương, MRI là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được chỉ định khi bệnh nhân có triệu chứng [65].

-PET scan: ít có vai trò đánh giá di căn xa của UTPM. Trong một vài báo cáo, CT lồng ngực nhạy cảm hơn PET phát hiện các di căn phổi [66], [67]. Nghiên cứu 106 bệnh nhân UTPM hoặc UT xương có PET/CT, di căn

phổi 40 bệnh nhân [67]. CT xác định 17 tổn thương trên 1cm, trong khi PET xác định 13 tổn thương trong số đó.

1.3.3. Chẩn đoán mô bệnh học

* Sinh thiết

- Kiểm tra mô bệnh học của một khối u phần mềm rất cần thiết cho chẩn đoán và kế hoạch điều trị. Sinh thiết nên được thực hiện sau khi chụp MRI đánh giá vì tổ chức bị phù sau sinh thiết làm MRI khó đánh giá.

- Sinh thiết chẩn đoán được lên kế hoạch cẩn thận để chắc chắn lấy đủ bệnh phẩm mà không làm thay đổi kế hoạch điều trị. Sinh thiết ban đầu không đúng chỗ có thể ảnh hưởng xấu đến phẫu thuật cắt rộng u, kế hoạch chuẩn bị vật da cơ và tái tạo thẩm mỹ, hoặc dẫn đến một phẫu thuật cắt rộng hơn để bao phủ diện sinh thiết.

- + **Sinh thiết mở:** Sinh thiết lấy đủ bệnh phẩm để đánh giá thể mô bệnh học và độ mô học của khối u là cần thiết trước khi điều trị. Nếu chẩn đoán xác định có thể đòi hỏi sự phân tích tế bào, di truyền tế bào hoặc phân tích phân tử cho các chuyển đoạn nhiễm sắc thể, thì nên dùng sinh thiết mở. Bệnh phẩm lớn cung giúp cho nhà giải phẫu bệnh tăng sự tin cậy trong chẩn đoán, một phần vì mức độ hình thái không đồng nhất trong toàn khối u. Chọn vị trí sinh thiết mở dọc theo trục dài của chi để sẹo sinh thiết được cắt bỏ cùng với khối u khi phẫu thuật cắt khối u. Cầm máu đầy đủ để tránh reo rắc tế bào ung thư.

- + **Sinh thiết kim lõi:** Tỷ lệ biến chứng thấp và độ chính xác chẩn đoán mô bệnh học cao [68]. Trong một nghiên cứu trên 530 bệnh nhân có nghi ngờ UTPM, sinh thiết kim lõi phân biệt UTPM với khối u phần mềm lành tính trong 97.6% tổng số bệnh nhân. Độ mô học chính xác 86.3% bệnh nhân và thể mô bệnh học được xác định chính xác 88%. Trong trường hợp sinh thiết kim lõi thất

bại khi lấy đủ bệnh phẩm để chẩn đoán thì chuyển sang sinh thiết mở. Tỷ lệ sinh thiết theo dõi đã được báo cáo cao tới 20% [69].

+ **Chọc hút bằng kim nhỏ:** Ít sử dụng để đánh giá chẩn đoán ban đầu của một khối ung thư phần mềm nghi ngờ vì độ chính xác chẩn đoán thấp hơn sinh thiết kim lõi [70]. Hơn nữa, sinh thiết bằng chọc hút kim nhỏ không đủ để đánh giá thể mô bệnh học và độ mô học.

*** Nguyên lý đánh giá mô bệnh học**

- Đánh giá hình thái dựa trên kính hiển vi. Chẩn đoán phân biệt của một khối phần mềm bao gồm các tổn thương ác tính (như carcinoma, melanoma hoặc lymphoma di căn hoặc nguyên phát), các u xơ xâm lấn và các tổn thương lành tính (như các u cơ trơn, u mỡ, u bạch mạch và u thần kinh). Tuy nhiên xác định các típ mô bệnh học của một sarcom thường khó, một số phương pháp bổ trợ đã được sử dụng để hỗ trợ các hình thái chẩn đoán. bao gồm nhuộm hóa mô miễn dịch, hiển vi điện tử và các kỹ thuật chẩn đoán phân tử.

*** Phân loại thể mô bệnh học ung thư phần mềm theo WHO 2013 [1]**

Các khối ung thư mỡ

- + Sarcom mỡ không biệt hóa
- + Sarcom mỡ nhày
- + Sarcom mỡ đa hình
- + Sarcom mỡ thể không đặc hiệu

Các khối ung thư dạng xơ

- + Sarcom xơ người lớn
- + Sarcom xơ nhày
- + Sarcom xơ nhày độ thấp
- + Sarcom xơ biểu mô xơ cứng

Các khối u mô xơ bào

- + U tế bào không lồ màng hoạt dịch bao cân ác tính

Các khối u cơ trơn

- Sarcom cơ trơn

Các khối u ngoại mạch

- U cuộn mạch ác tính

Các khối u cơ vân

- Sarcom cơ vân thể bào thai (tế bào thoi, dạng chùm, mất biệt hóa)
- Sarcom cơ vân thể hốc (dạng đặc, mất biệt hóa)
- Sarcom cơ vân đa hình.
- Sarcom cơ vân tế bào hình thoi

Các khối u mạch máu

- + U mạch máu nội mô dạng biểu mô
- + Sarcom mạch máu của phần mềm

Các khối u xương sụn

- + Sarcom sụn trung mô
- + Sarcom xương ngoài xương

Các khối u vỏ thần kinh

- + U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính
- + U vỏ thần kinh ngoại vi ác tính dạng biểu mô
- + U tế bào hạt ác tính
- + U trung mô ngoại vi

Các khối u biệt hóa không rõ

- + Sarcom bao hoạt dịch (thể hai pha, thể tế bào hình thoi)
- + Sarcom dạng biểu mô
- + Sarcom phần mềm thể hốc
- + Sarcom phần mềm tế bào sáng

- + Sarcom sụn nhầy ngoài xương
- + U ngoại bì thần kinh nguyên thủy ác tính/U Ewing ngoài xương
- + U tế bào trong nhũ sinh xơ
- + U dạng vẩy ngoài thận
- + U trung mô ác tính
- + U cùng biệt hóa tế bào biểu mô quanh mạch
- + Sarcom màng trong mạch

Sarcom không phân loại

- + Sarcom tế bào hình thoi không biệt hoá
- + Sarcom đa hình không biệt hoá
- + Sarcom tế bào tròn không biệt hoá
- + Sarcom dạng biểu mô không biệt hoá

*** Độ mô học của ung thư phần mềm**

- Phân độ mô học UTPM dựa theo hệ thống phân loại của FNCLCC, dựa trên 3 yếu tố tiên lượng độc lập: hoại tử u, hoạt động phân bào và độ biệt hoá.

+ Tính điểm biệt hoá khối u:

* Điểm 1: sarcom có hình thái mô bệnh học gần giống mô lành và khó phân biệt với khối u lành tính (ví dụ: sarcom mỡ biệt hoá cao, sarcom cơ trơn biệt hoá cao).

* Điểm 2: sarcom dễ phân loại mô bệnh học(ví dụ sarcom mỡ nhày).

*Điểm 3: sarcom khó phân loại mô bệnh học gồm sarcom phôi, bao hoạt dịch, dạng biểu mô, tế bào sáng, nang mô mềm, không biệt hoá.

+ Tính điểm chỉ số nhân chia (diện tích mỗi vi trường =0,1734 mm² với độ phóng đại 400 lần):

* Điểm 1: từ 0 đến 9 nhân chia/10 vi trường.

* Điểm 2: từ 10 đến 19 nhân chia/10 vi trường.

* Điểm 3: hơn 19 nhân chia/10 vi trường.

+ Tính điểm hoại tử u:

* Điểm 0: không có hoại tử u.

* Điểm 1: có hoại tử ít hơn 50% khối u.

* Điểm 2: có hoại tử nhiều hơn 50% khối u.

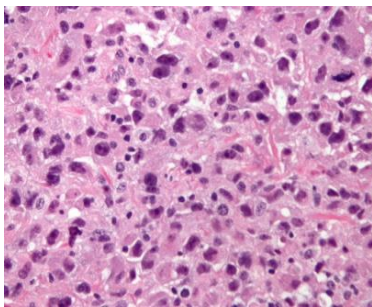
Tính độ mô học

Gx: Độ mô học không đánh giá được

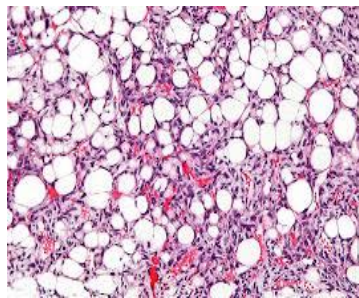
G1: từ 2 đến 3 điểm

G2: từ 4 đến 5 điểm

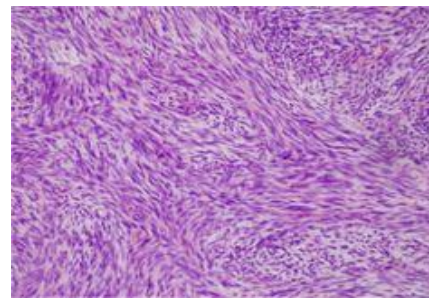
G3: từ 6 đến 8 điểm



Sarcom đa hình không
biệt hóa



Sarcom mỡ không biệt
hóa



Sarcom bao hoạt dịch

Hình 1.5. Một số thể mô bệnh học UTPM [1]

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn

- Hệ thống phân loại giai đoạn mới nhất áp dụng theo AJCC 2010[72] áp dụng cho UTPM ở chi và thân mình.

Xếp loại T

+ Tx: không đánh giá được khối u nguyên phát

+ T0: không có dấu hiệu của khối u nguyên phát

+T1: khối u có đường kính < 5cm.

T1a: khối u ở nông

T1b: khối u ở sâu

+ T2: khối u có đường kính $\geq 5\text{cm}$.

T2a: khối u ở nông

T2b: Khối u ở sâu

Khối u nông là khối u nằm ở trên bình diện của cân nông không xâm lấn vào lớp cân. Khối u sâu nằm ở dưới bình diện cân nông, từ diện nông tới lớp cân có xâm lấn hay xuyên qua lớp cân, hoặc u nằm ở cả bình diện nông tới dưới bình diện cân.

Xếp loại N

+ Nx: không đánh giá được di căn hạch

+ N0: chưa di căn hạch khu vực.

+ N1: có di căn hạch khu vực (chẩn đoán bằng mô bệnh học).

Xếp loại M

+ M0: chưa có di căn xa.

+ M1: có di căn xa (bằng lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học).

Xếp giai đoạn bệnh theo AJCC 2010 [72].

+ Giai đoạn IA: T1aN0M0, Gx, G1

T1b N0M0, Gx, G1

+ Giai đoạn IB: T2aN0M0, Gx, G1

T2bN0M0, Gx, G1

+ Giai đoạn IIA: T1aN0M0, G2, G3

T1bN0M0, G2, G3

+ Giai đoạn IIB: T2aN0M0, G2

T2bN0M0, G2

+ Giai đoạn III: T2a, 2bN0M0, G3

Bất cứ TN1M0, bất cứ G

+ Giai đoạn IV: Bất cứT, bất cứ N, M1, bất cứ G

- Cập nhật phân loại giai đoạn mới nhất áp dụng theo AJCC 2017 [73].

Xếp loại T

- + Tx: không đánh giá được khối u nguyên phát
- + T0: không có dấu hiệu của khối u nguyên phát
- + T1: khối u có kích thước $\leq 5\text{cm}$.
- + T2: khối u có kích thước $>5\text{cm}$ và $\leq 10\text{cm}$.
- + T3: khối u có kích thước $> 10\text{cm}$ và $\leq 15\text{cm}$.
- + T4: khối u có kích thước $> 15\text{cm}$.

Xếp loại N

- + N0: chưa di căn hạch khu vực hoặc không đánh giá được di căn hạch
- + N1: có di căn hạch khu vực (chẩn đoán bằng mô bệnh học).

Xếp loại M

- + M0: chưa có di căn xa.
- + M1: có di căn xa (bằng lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học).

Xếp loại giai đoạn theo AJCC 2017[73].

- + Giai đoạn IA: T1M0M0, G1, Gx
- + Giai đoạn IB: T2N0M0, G1, Gx
T3N0M0, G1, Gx
T4N0M0, G1, Gx
- + Giai đoạn II: T1N0M0, G2, G3
- + Giai đoạn IIIA: T2N0M0, G2, G3
- + Giai đoạn IIIB: T3N0M0, G2, G3
T4N0M0, G2, G3
- + Giai đoạn IV: Bất cứ T, N1, M0, bất cứ G
Bất cứT, bất cứ N, M1, bất cứ G

1.4. Điều trị bảo tồn ung thư phần mềm chi

1.4.1. Điều trị phẫu thuật bảo tồn ung thư phần mềm chi

*** Nguyên tắc phẫu thuật**

- Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất trong điều trị UTPM. Có 4 nguyên lý về sự phát triển của UTPM tại vị trí nguyên phát và lan tràn hạch khu vực làm cơ sở cho nguyên tắc phẫu thuật. Một là u phát triển từ trung tâm ra ngoại vi, càng phát triển nhanh càng mất giới hạn với mô lành. Hai là u thường có vỏ bọc giả, mỏng manh như bao cơ, dễ rách do va chạm trong cuộc mổ. Ba là tế bào u có thể lan theo lớp cân, thớ cơ, màng xương, bao thần kinh, bao ngoài động mạch, nghẽn tắc tĩnh mạch. Bốn là sacôm bao hoạt dịch, sacôm cơ vân, sacôm dạng biểu mô, u mô bào xơ ác và sacôm không biệt hoá mới có khả năng di căn hạch [24], [73].

- Ngày nay hay áp dụng biện pháp cắt rộng u, đảm bảo diện cắt an toàn về mặt ung thư. Những khối u nằm gần các thần kinh mạch máu lớn, có thể cắt diện cắt tiếp cận để bảo tồn các thành phần quan trọng này.

- Diện rạch da phải bao trùm đường sinh thiết

- Đánh dấu clip vùng ngoại vi phẫu thuật để hướng dẫn cho tia xạ hỗ trợ. Vị trí chân sonde đặt dẫn lưu gần với đường mổ (trong trường hợp mổ cắt lại hoặc tia xạ hỗ trợ sau mổ để giảm tái phát).

***Phương pháp cắt rộng khối u**

Phẫu thuật cắt rộng khối u

- Phẫu thuật cắt khối u (cắt khối u thành một khối, không cắt vào khối u, cắt mô lành xung quanh khối u, bảo tồn được cấu trúc thần kinh, mạch máu, xương) là bước điều trị rất quan trọng đối với tất cả bệnh nhân ung thư phần mềm. Tránh việc bóc tách màng xương vì làm tăng nguy cơ gãy xương

bệnh lí sau tia xạ, đặc biệt ở xương đùi [74]. Cắt màng xương chỉ giới hạn ở những khối u tiếp giáp với màng xương. Cắt khối u qua vùng phản ứng phù nề và có nguy cơ tái phát cao do còn tồn tại khối u trên vi thể. Cắt khối u mà diện cắt nằm ngoài vùng phản ứng phù nề được coi là cắt rộng khối u

- Mục đích của phẫu thuật là cắt rộng khối u với diện cắt âm tính. Độ dày của mô lành xung quanh thì vẫn là một vấn đề tranh luận (trước đây đề xuất diện cắt cách rìa u là 1cm). Trong thực tế diện cắt 1cm ít khi thực hiện được, và chấp nhận các phương pháp phẫu thuật hợp lí. Diện cân là một hàng rào rất tốt ngăn chặn khối u lan rộng, vì vậy diện cân 1mm vẫn được coi là cắt rộng u[77] [78]. Vì vậy với xu hướng điều trị bảo tồn chi, ngày nay nhiều tác giả trên thế giới khuyến cáo độ rộng của diện cắt khó đạt được 1cm tại những vị trí khối u nằm gần các cấu trúc giải phẫu quan trọng như thần kinh, mạch máu, khi đó diện cắt tính bằng milimet, đảm bảo diện cắt vi thể không còn tế bào ung thư. Nghiên cứu của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị triệt căn tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức kết quả cho thấy tỷ lệ sống 5 năm của nhóm u diện cắt dương tính và âm tính lần lượt là 80% và 61,1%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,004$. Tuy nhiên với những bệnh nhân diện cắt âm tính tác giả chia ra diện cắt $\leq 1\text{mm}$, $>1\text{ mm}$ và $\leq 5\text{mm}$, $>5\text{mm}$ tỷ lệ sống thêm lần lượt là 79,2%, 78,1% và 76,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,607$, kết quả cho thấy phẫu thuật ung thư phần mềm đạt được diện cắt âm tính là quan trọng nhất, tỷ lệ sống thêm không phụ thuộc vào độ xa của diện cắt [110].

- Thần kinh lớn thường được bảo tồn trong quá trình phẫu thuật nếu phẫu tích cẩn thận tách ra khỏi khối u, bóc tách vỏ bao để làm diện cắt vì ít khi khối u xâm lấn vào thần kinh, nếu khối u xâm lấn thần kinh thì cần thiết phải cắt thần kinh liên tiếp với khối u. Ghép dây thần kinh ít có hiệu quả với chi dưới ở người lớn, đặc biệt ở trường chiếu xạ, nhưng có thể hiệu quả ở trẻ em.

Chức năng vẫn có thể còn nếu cắt thần kinh hông to [78]. Mạch lớn như động mạch đùi nông có thể cắt đi nếu cần thiết để đạt được diện cắt âm tính và tạo hình bằng tĩnh mạch hiển hoặc mạch nhân tạo [79]. Tạo hình tĩnh mạch hầu như không có lợi ích và thường không cần thiết. Ở chi trên thường cố gắng bảo tồn các thần kinh chính, nhưng nếu một thần kinh (giữa, quay, trụ) cần phải cắt, có thể chuyển gân để phục hồi chức năng.

- Ung thư phần mềm ở bàn tay và bàn chân có xu hướng có tiên lượng tốt hơn ung thư phần mềm ở đầu gối của chi. Tỷ lệ sống 5 năm khoảng 80%, tốt hơn so với u ở gốc chi [12], [79]. Với việc điều trị tia xạ hỗ trợ khi diện cắt không đủ rộng (nhỏ hơn 2mm), tránh cắt cụt ở hầu hết bệnh nhân điều trị ban đầu và có tới 2/3 số bệnh nhân có thể vẫn giữ được chi bình thường hoặc gần bình thường

- Chỉ định cắt cụt gồm khối u lớn gây mất chức năng chi, khối u xâm lấn bó mạch, thần kinh lớn của chi, hoặc khối u xâm nhiễm nhiều tổ chức phần mềm khi phẫu thuật gây mất chức năng chi. Có thể chỉ định cắt cụt cẳng chân cho ung thư phần mềm ở bàn chân, cắt cụt đùi cho ung thư ở bắp chân và tháo khớp hông cho ung thư phần mềm lan rộng ở đùi.

Diện cắt khối u

- Nguyên tắc diện cắt ung thư
 - + Nếu diện cắt phẫu thuật dương tính trên vi thể (ngoại trừ diện cắt tại xương, thần kinh, mạch máu lớn) nên tiến hành phẫu thuật cắt lại để đạt được diện cắt vi thể không còn tế bào ung thư, nếu phẫu thuật cắt lại không ảnh hưởng nhiều đến chức năng.
 - + Nâng liều xạ trị hỗ trợ cho trường hợp diện cắt tiếp cận hoặc diện cắt vi thể dương tính tại xương, thần kinh và mạch máu lớn.
 - + Những trường hợp diện cắt ung thư không chắc chắn, nên hội chẩn với tia xạ

- Vai trò quan trọng nhất trong phẫu thuật mà ảnh hưởng đến kiểm soát tại chỗ là tình trạng diện cắt ung thư. Diện cắt dương tính làm tăng tỷ lệ tái phát tại chỗ, do vậy làm tăng nguy cơ di căn xa và làm giảm thời gian sống thêm [80].

- Tình trạng của diện cắt ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát tại chỗ ngay cả khi bệnh nhân được điều trị phối hợp phẫu thuật với tia xạ [81].

+ Nghiên cứu kiểm soát tại chỗ 93 bệnh nhân phẫu thuật có diện cắt dương tính sau đó điều trị tia xạ (50Gy), 41 bệnh nhân được điều trị liều tăng ngắn sau mổ (16Gy), trong khi đó 52 bệnh nhân thì không. Điều trị bổ sung liều tăng ngắn (boost) sau phẫu thuật không làm giảm tái phát tại chỗ (22% so với 13% ở những bệnh nhân không xạ liều tăng ngắn), hoặc cải thiện tỷ lệ sống 5 năm không tái phát tại chỗ (74% so với 90%) [81].

+ Những bệnh nhân có diện cắt vi thể dương tính, xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật không làm tăng hiệu quả kiểm soát tại chỗ. Cần phẫu thuật cắt khối u đạt được diện cắt vi thể âm tính. Tuy nhiên, phẫu thuật cắt lại phải xét trên tổng thể của kích thước trường phẫu thuật cắt lại. Những bệnh nhân ung thư phần mềm chi có diện cắt dương tính thường do khối u xâm lấn các bó thần kinh mạch máu và để đạt được phẫu thuật diện cắt âm tính những bệnh nhân này thường chỉ định phẫu thuật cắt cụt, hầu hết những bệnh nhân này được điều trị tia xạ bổ trợ liều cao (66-68Gy).

+ Độ rộng của diện cắt kiến nghị nếu phẫu thuật là phương pháp điều trị duy nhất thì diện cắt ít nhất phải cách u 1cm ở tất cả các diện u. Khối u nằm gần bó mạch thần kinh lớn, diện cắt khó đạt được 1cm cần kết hợp với xạ trị, diện cắt có thể giảm xuống an toàn mà không ảnh hưởng đến kiểm soát tại chỗ. Ngày nay nhiều nghiên cứu của các tác giả cho thấy vấn đề quan trọng nhất của phẫu thuật bảo tồn chi ung thư phần mềm là đạt được diện cắt vi thể âm tính.

+ Vì phần lớn ung thư phần mềm không xâm lấn vào xương, do vậy ít khi cần thiết phải cắt thành phần cạnh xương để đạt được diện cắt âm tính

[74]. Trong trường hợp không có xâm lấn thẳng vào xương, cắt màng xương là đủ. Tuy nhiên nên hạn chế cắt màng xương ở những bệnh nhân mà khối u tiếp giáp với màng xương bởi vì sẽ làm tăng nguy cơ gãy xương bệnh lý. Cũng nên hạn chế tối đa cắt thần kinh lớn trừ khi đó là sacôm của thần kinh. Phẫu thuật không cắt cụt bây giờ được thực hiện trên 90% bệnh nhân.

Các biện pháp giảm các biến chứng của vết thương

Các biện pháp có thể giúp làm giảm các biến chứng của vết thương ở những bệnh nhân được điều trị tia xạ hỗ trợ bao gồm:

- + Xử lý nhẹ nhàng các mô trong khi phẫu thuật
- + Sử dụng biện pháp tạo hình khi diện khuyết hồng sau phẫu thuật lớn, trong hầu hết các trường hợp giảm tỷ lệ các vấn đề liên vết thương nghiêm trọng từ 3-5%.
- + Cầm máu kỹ lưỡng trước khi đóng vết mổ.
- + Tránh để vết mổ căng da.
- + Đặt dẫn lưu vết mổ để tránh đọng dịch.
- + Sử dụng băng ép nếu cần thiết.
- + Bất động chi đến khi có dấu hiệu rõ ràng rằng không có vấn đề gì đáng kể của sự liên vết thương.
- + Những bệnh nhân có biến chứng vết thương sau mổ, đặc biệt có hở vết thương một phần hay toàn bộ, dùng phương pháp điều trị vết thương với áp lực âm (NPWT) có thể làm liền và khép vết thương [75], [76]. Bằng việc sử dụng áp lực âm có kiểm soát, NPWT loại bỏ dịch đọng, kích thích hình thành mô hạt và làm giảm ổ vi khuẩn.

*** Phương pháp cắt u tiếp cận**

- Là diện cắt sát lớp vỏ bọc giả của u. Toàn bộ khối u và vỏ bọc giả được lấy thành khối về đại thể u được cắt bỏ hoàn toàn, nhưng vì thế có thể còn sót tế bào khối u. Trong phẫu thuật cắt khối u tiếp cận quan trọng nhất là đạt được diện

cắt vi thể âm tính, diện cắt đại thể trong mổ cần đảm bảo sạch ung thư, những trường hợp nghi ngờ còn sót u trên đại thể cần làm tức thì diện cắt.

- Nếu diện cắt vi thể sau mổ dương tính, cần cân nhắc ưu và nhược điểm của việc cắt lại khối u với tia xạ bổ trợ, trong một số trường hợp có thể cắt lại mô xung quanh khối u, tuy nhiên một số trường hợp việc cắt lại khó thực hiện do vấn đề về biến chứng nặng nề liên quan với cấu trúc thần kinh, mạch máu.

- Vì tái phát cao ở bệnh nhân diện cắt vi thể dương tính so với diện cắt vi thể âm tính. Thường ưu tiên cắt lại tổn thương, nhưng một số trường hợp tạo ra khuyết hổng lớn và ảnh hưởng tới việc lành vết thương. Tuy nhiên, chỉ một số ít diện cắt vi thể dương tính (R1) dẫn đến tái phát tại chỗ (khoảng 30%), hơn nữa không phải tất cả trường hợp diện cắt vi thể âm tính (R0) đều không có tái phát (tái phát khoảng 5-10%) [21]. Cắt lại khối u kết hợp với xạ trị bổ trợ, khoảng 37-68% những bệnh nhân này còn sót lại khối u trên bệnh phẩm cắt lại.

- Phẫu thuật cắt khối u không hoàn toàn trước khi chuyển đến trung tâm chuyên khoa sâu về ung thư không làm thay đổi chỉ định phẫu thuật bảo tồn chi, không thay đổi tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tỷ lệ sống thêm [22], [23]. Tuy nhiên tỷ lệ di căn xa cao hơn ở những nhóm bệnh nhân này, việc cắt lại khối u ở những trường hợp này phức tạp hơn, ảnh hưởng đến chức năng chi nhiều hơn.

- Một số bệnh nhân không chỉ định cắt lại vì chống chỉ định hoặc ảnh hưởng nặng nề tới chức năng chi. Tia xạ bổ trợ giúp kiểm soát tại chỗ.

*** Phương pháp cắt khoang cơ tận gốc**

- Năm 1981, Enneking và CS mô tả chi tiết phương pháp cắt khoang cơ tận gốc. Về mặt giải phẫu một khoang cơ chứa toàn bộ cấu trúc trong khoang, đó là cơ, mạch máu, thần kinh. Phẫu thuật cắt khoang cơ tận gốc là cắt hết toàn bộ cấu trúc trong khoang cơ từ nguyên uỷ đến bám tận. Phẫu thuật này thích

hợp nhất đối với UTPM ở đoạn gần chi, ví dụ như ở đùi và cánh tay. Về mặt ung thư học cắt khoang cơ tận gốc có diện cắt xa u về chiều dọc nhưng khó đủ rộng về chiều ngang. Ưu điểm của phương pháp này là không chế tái phát khá tốt, nhược điểm là gây biến dạng và di chứng chức năng chi, do đó ngày nay phương pháp này ít được áp dụng. Tỷ lệ tái phát tại chỗ 5 năm sau cắt khoang cơ tận gốc đơn thuần từ 2 đến 7%, có tác giả báo cáo tỷ lệ tái phát là 20% [24].

*** Phương pháp cắt u trong bao**

- Phương pháp này diện cắt nằm trong vỏ bọc giả của u, phần lớn khối u được lấy bỏ nhưng còn nhiều mô u sót lại cùng với vỏ bọc giả, mắt thường nhìn thấy. Nguy cơ tái phát sớm, ồ ạt, ác tính hơn [24]. Phương pháp này tuyệt đối không được áp dụng để phẫu thuật cắt khối u vì nguy cơ bệnh bùng phát, tiến triển nhanh hơn.

1.4.2. Điều trị tia xạ

1.4.2.1. Vai trò của điều trị tia xạ đối với ung thư phần mềm chi.

- UTPM có xu hướng xâm nhập vào các mô lành kề cận. Tỷ lệ tái phát tại chỗ nếu phẫu thuật đơn thuần (cắt khối u lớn với diện cắt mô lành xung quanh chưa đủ rộng) là 60-90%. Ngược lại, phẫu thuật triệt căn cắt rộng tổ chức lành xung quanh khối u làm giảm tái phát tại chỗ từ 8-30%. Phẫu thuật triệt căn khác, như cắt theo khoang thì tỷ lệ tái phát từ 10-20%.

- Ung thư phần mềm được kiểm soát tại chỗ tốt hơn khi kết hợp phẫu thuật với xạ trị bổ trợ, nhưng không làm tăng thời gian sống thêm. Liều xạ trung bình (50-60Gy) có thể loại bỏ hiệu quả các tổn thương vi thể xung quanh khối u, mang lại kết quả tốt khi so sánh cắt cụt chi với phẫu thuật triệt căn [83]. Do vậy, sử dụng tia xạ bổ trợ mang lại hiệu quả ung thư học và hiệu quả bảo tồn chức năng chi mà không có biến chứng đáng kể và các biến dạng thẩm mỹ của phẫu thuật triệt căn. Với điều trị phối hợp, hầu hết các báo cáo

tỷ lệ kiểm soát tại chỗ khoảng 85-90% đối với ung thư phần mềm chi có độ mô học cao và 95-100% đối với ung thư phần mềm độ mô học thấp phụ thuộc tùy vào kích thước u [83], [84].

- Các kỹ thuật tia xạ mới hơn như xạ áp sát, xạ trong mổ và xạ điều biến liều (IMRT) đã dẫn đến cải thiện hiệu quả điều trị ở bệnh nhân UTPM. Tia xạ áp sát bao gồm đặt trực tiếp các nguồn xạ và diện khối u thông qua các catheter được đặt trong khi phẫu thuật. Các phương thức bao gồm xạ áp sát liều thấp, xạ áp sát liều cao phân đoạn hoặc xạ liều cao trong mổ. Tia xạ áp sát liều cao (HDR) có tỷ lệ độc tính nặng thấp hơn [85]. Lợi ích chính của tia xạ điều biến liều (IMRT) là khả năng tập chung liều xạ cao diện điều trị và giảm thiểu tối đa liều bức xạ cao vào các mô lành xung quanh [85].

1.4.2.2. Các kỹ thuật xạ trị

*** Kỹ thuật xạ trị 3D – CRT**

- Mục đích của tia xạ là cung cấp liều hấp thụ đủ cao cho khối u để tiêu diệt tế bào khối u, trong khi đó phải duy trì liều hấp thụ đủ nhỏ cho các cơ quan lành lân cận để giảm thiểu liều tổn thương cho chúng. Ở Việt Nam hiện nay, kỹ thuật đang được sử dụng phổ biến là xạ trị 3D-CRT. Kỹ thuật phác thảo và thực hiện một kế hoạch xạ trị dựa trên các dữ liệu từ phim CT theo 3 chiều cùng các trường chiếu được tạo theo hình dạng riêng biệt từ khối u [25]. Kỹ thuật xạ trị 3D-CRT là một trong các kỹ thuật xạ trị ngoài. So với kỹ thuật xạ trị thông thường 2D trước đây, các chùm tia được phát ra chỉ có dạng hình chữ nhật hoặc hình vuông thì kỹ thuật 3DCRT ưu việt hơn rất nhiều. Với sự có mặt của các tấm che chắn chì, ống chuẩn trực đa lá MLC (multileaf collimator), chùm bức xạ phát ra có thể được điều chỉnh với hình dạng bất kỳ để có thể bao quát khối u theo từng hướng chiếu.

*** Kỹ thuật xạ trị IMRT**

- Mục đích của tia xạ là đạt được liều tối đa vào khối u và giảm tối thiểu vào các cấu trúc quan trọng nhạy cảm với tia xạ trong vùng phổi nhiễm đối với tia xạ liều cao. Theo truyền thống vấn đề này được thực hiện bằng tạo sự phân bố liều theo không gian để phù hợp với thể tích tia mục tiêu (3D-CRT), do vậy giảm liều tới các cấu trúc không phải mục tiêu của tia, mặc dù phương pháp này là khả quan trong điều trị mục tiêu có khoảng lỗi trong hình dạng cấu trúc, nó tối ưu cho các mục tiêu chứa các diện lõm hỗn hợp hoặc bọc quanh các cấu trúc quan trọng [85].

- Sự phát triển của kinh nghiệm gợi ý cung cấp tia xạ phù hợp với kỹ thuật xạ trị điều biến liều tạo ra phân phối liều cao hơn kế hoạch 3D-CRT, cả về sự phù hợp liều trong khối u và liều giảm đến cấu trúc bình thường quan trọng

- Kế hoạch điều trị tia xạ điều biến liều đã xác định khu vực của liều không đồng nhất trong thể tích liều cao. Nơi liều nhận được là từ 10 đến 15% trên liều mục tiêu. Bởi vì cũng có thể có khu vực liều không đồng nhất tới dưới 5% liều mục tiêu. Kế hoạch điều trị có thể bình thường hóa đến 95% đường đồng liều, nghĩa là thể tích điều trị của các vùng lựa chọn nhận được các phân liều hàng ngày và tổng liều của 15-20% trên liều mục tiêu. Phụ thuộc vào các vị trí của các “điểm nóng” này, có thể có độc tích cấp tính cho mô bình thường. Hơn nữa vì đa góc trường chiếu với IMRT, một phần lớn hơn của chu vi chỉ sẽ được chiếu xạ, mặc dù với liều thấp hơn

- Cho dù có những tác động muộn cho những khu vực trọng tâm của liều cao hoặc liều cao hơn vẫn còn phải xem. Kết quả ban đầu mang lại nhiều hứa hẹn. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm là 94% trong một nghiên cứu.

*** Xạ trị hạt nặng proton**

- 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 sụn, 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.

- Điều trị tia xạ nguồn proton được sử dụng để cung cấp liều xạ cao đối với ung thư phần mềm của nền sọ và tủy sống, cũng như sarcom cơ vân của trẻ em. Trong khi các kinh nghiệm có hạn, cũng có thể có ích đối với một số bệnh nhân ung thư phần mềm chi như các khối ung thư đùi lan rộng và các tổn thương gần khớp.

1.4.2.3. Kế hoạch xạ trị bổ trợ ung thư phần mềm chi

- Kỹ thuật xạ trị được tính toán cẩn thận cho vùng chiếu xạ chỉ vào vùng có nguy cơ cao, phần được chiếu xạ phải được cố định an toàn. Sử dụng các thiết bị cố định đặc biệt cho mỗi bệnh nhân khác nhau, có thể dùng thiết bị đúc, đặc biệt cho tay chân và khuỷu.

- Các kế hoạch điều trị UTPM là:

- + Xác định thể tích (các vùng bị ảnh hưởng trên CT/MRI)
- + Xác định các cấu trúc quan trọng hạn chế liều cho cấu trúc đó.
- + Tính toán thể tích đơn vị của mô thông qua thể tích mục tiêu.
- + Phân chia liều hợp lý, sử dụng “phương pháp thu hẹp thể tích điều trị”.

- + Thiết kế các thiết bị cố định và đảm bảo các mục tiêu nằm trên chùm tia
- + Thiết kế các kỹ thuật điều trị để đạt được thể tích bia phù hợp nhất

1.4.2.4. Thể tích bia lâm sàng:

- Trường chiếu xạ bao gồm khoảng cách trung bình từ 5-20cm phía ngoài khối u. Sử dụng diện u 5 cm của đầu xạ và gần và 2 cm diện trung tâm cho 50Gy đầu tiên (trên khối u đối với tia xạ trước mổ và diện phẫu thuật cho tia xạ sau mổ) đạt được tỷ lệ kiểm soát tại chỗ rất cao trong các nghiên cứu thử nghiệm của NCI Canada [87].

- Nghiên cứu liên quan giữa MRI với mô bệnh học của bệnh phẩm phẫu thuật. Tế bào ung thư được tìm thấy trên vi thể ở mô bên ngoài khối u trong 10 trên 15 trường hợp, trong đó 6 trường hợp tế bào khối u ở cách rìa u trong 1cm, 4 trường hợp tế bào khối u được tìm thấy cách rìa u trên 1cm và tối đa là 4 cm, tế bào khối u được tìm thấy ở khu vực phù như trên hình ảnh pha T2 của MRI [90].

- Do vậy MRI đã được sử dụng để xác định thể tích tia lâm sàng trước mổ. Thể tích tia lâm sàng bao gồm thể tích khối u đại thể được xác định trên pha T1 sau tiêm gadolinium và 1 đến 1,5cm diện xung quanh và 3,5 cm diện chiều dài, sự mở rộng thể tích mục tiêu theo kế hoạch là 5 đến 7mm, và trên 95% liều xạ được đưa tới thể tích mục tiêu theo kế hoạch.

- Nghiên cứu RTOG 0630 thử nghiệm việc sử dụng các thể tích mục tiêu lâm sàng hạn chế hơn, bằng việc tia xạ trước mổ dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh. Thể tích tia mục tiêu lâm sàng sẽ bao quanh khối u trên đại thể cộng với 2cm rìa (đối với khối u <8cm và 3cm với khối u trên 8cm) trong trường chiếu dọc (xa và gần) cũng như các vùng mà nghi ngờ có phù (xác định trên pha T2 của MRI). Nếu điều này gây ra các trường chiếu rộng quá khoang, các trường chiếu có thể ngăn lại bao gồm diện u đại thể cộng với 1cm rìa. Diện xung

quanh từ tổn thương sẽ là 1,5cm bao gồm các phần khối u không dính với hàng rào cân nguyên vẹn hoặc bề mặt da hoặc xương không liên quan [91].

- Một nghiên cứu ngẫu nhiên về kích cỡ trường chiếu sau phẫu thuật, nghiên cứu VORTEX, tiến hành ở Vương quốc Anh, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm có thể tích mục tiêu lâm sàng lớn hơn ban đầu rộng hơn 5cm cả phía đầu xa và gần so với diện khối u và nhóm có trường chiếu rộng hơn so với sọ mổ, bất cứ nhóm nào có diện chiếu dài hơn theo hướng đầu đuôi, và diện trục tối thiểu là 2cm được chiếu 50Gy sau đó trường chiếu giảm với diện đầu đuôi 2cm ở diện khối u và diện trục tối thiểu 2cm cho chiếu xạ khác 16Gy, hoặc trường chiếu giảm đơn thuần cho toàn bộ 66Gy [92].

- Đối với điều trị tổn thương ở chi, các yêu cầu về hiệu quả chức năng tốt mà chỉ một phần mặt cắt của chi được chiếu xạ với bất kỳ mức độ liều đáng kể. Do vậy một số mô nên tránh xạ liều cao để cung cấp cho dẫn lưu bạch huyết. Đối với các khối u được mổ rộng rãi, có thể có phù chân kéo dài, đòi hỏi sử dụng băng áp lực, mặc dù khối lượng điều trị tia xạ nhỏ hơn chu vi, vấn đề này chỉ gặp ở ung thư phần mề lớn (>10cm) ở giữa đùi

1.4.2.5. Các bước tiến hành xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật bảo tồn chi UTPM.

*** Đánh giá tình trạng bệnh nhân sau phẫu thuật**

- Sau phẫu thuật 3-4 tuần bệnh nhân được tiến hành xạ trị bổ trợ.
- Đánh giá tình trạng vết mổ, sự hồi phục và liền của vết mổ.
- Dựa vào thông tin khối u trên phim chụp MRI trước phẫu thuật, cách thức phẫu thuật, xét nghiệm mô bệnh học sau phẫu thuật.

*** Lập kế hoạch điều trị tia xạ**

*** Xác định thể tích tia xạ**

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

*** Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật**

- Chiều dài thể tích bia thường lấy rộng rìa diện phẫu thuật giới hạn trên và dưới 5cm, giới hạn diện xung quanh 2cm.
- Kích thước trường chiếu tùy thuộc vào kích thước khối u và diện phẫu thuật bảo tồn khối u.
- Trường chiếu sẽ được thu hẹp 1-2cm chiều dài vào thì 2.

*** Lựa chọn trường chiếu**

- Thường bệnh nhân được tia xạ 2 trường chiếu
- Một số trường hợp khối u ở nông, kích thước nhỏ, xạ trị 1 trường chiếu.

*** Phương pháp chiếu xạ**

- Chiếu xạ ngoài
- Tư thế bệnh nhân khi tia xạ: Thường bệnh nhân nằm ngửa, hai tay để dọc theo thân mình, vị trí tia xạ được cố định bằng khung cố định được thiết kế riêng cho từng bệnh nhân.

*** Liều lượng và nhịp chiếu**

- Liều xạ trị bổ trợ thường 50 Gy, nâng liều lên 60Gy cho những bệnh nhân phẫu thuật không đảm bảo cắt rộng khối u, khối u kích thước lớn, ở sâu, độ mô học cao.

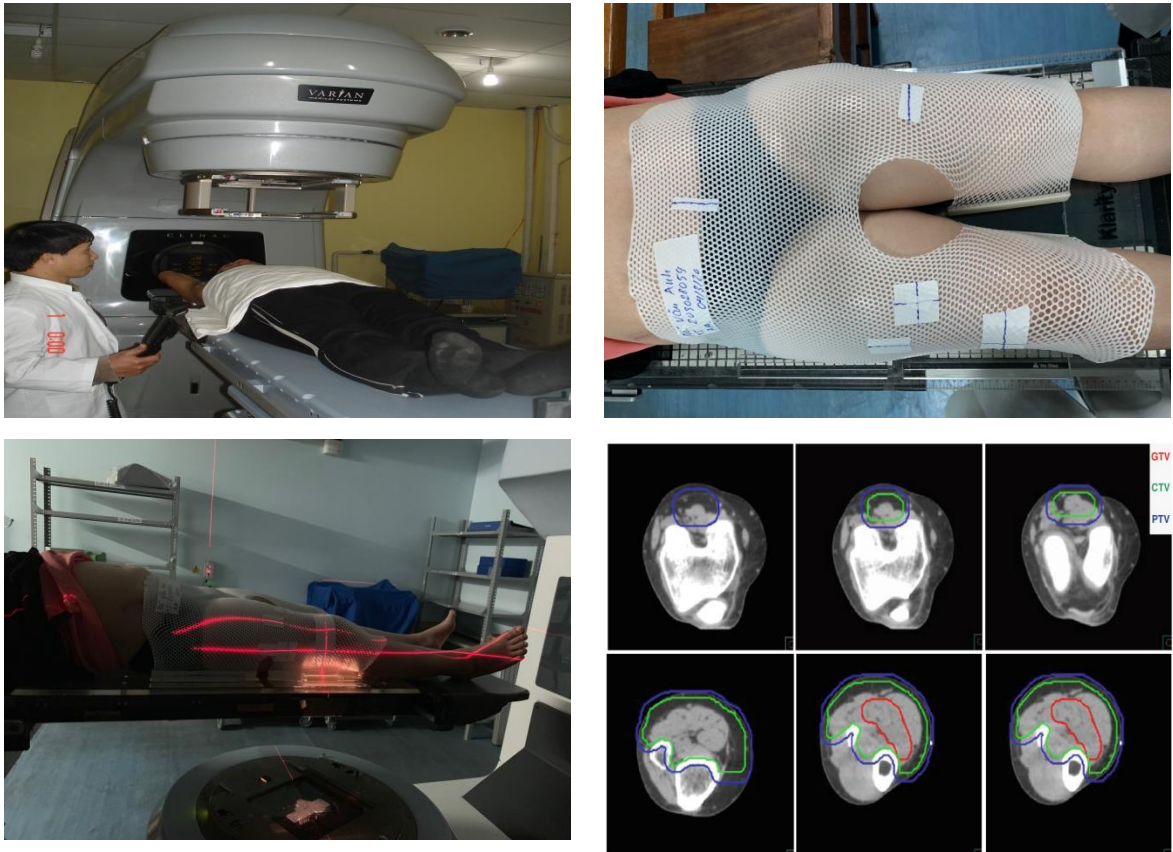
- Thì 1: Toàn bộ thể tích bia ban đầu liều từ 50 Gy. Chia liều 1,8 - 2 Gy/ ngày x 5 ngày/ tuần. Thời gian 5- 6 tuần.

- Thì 2: Thu nhỏ trường chiếu quanh u 1 - 2 cm liều 10Gy Gy. Chia 1,8 - 2 Gy/ ngày x 5 ngày / tuần. Thời gian 1 - 2 tuần

*** 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, Siemens.



Hình 1.6. Lập kế hoạch xạ trị hỗ trợ UTPM chi

1.4.3. Các phương pháp điều trị khác

* Điều trị hóa chất

-Vai trò của điều trị hóa chất đối với ung thư phần mềm còn nhiều hạn chế. Bằng chứng có giá trị từ các phân tích tổng hợp và các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên khuyến nghị rằng hóa chất sau mổ cải thiện sống thêm không tái phát (RFS) ở bệnh nhân ung thư phần mềm chi. Tuy nhiên dữ liệu liên quan đến sống thêm toàn bộ thì còn tranh cãi. Các phân tích tổng hợp Sarcoma (SMAC) đã tổng hợp của 14 nghiên cứu (1568 bệnh nhân), so sánh điều trị hóa chất hậu phẫu với các trường hợp theo dõi và trong một số

trường hợp tia xạ sau mổ với nhiều sarcom. Kết quả của phân tích tổng hợp cho thấy hóa chất phác đồ có Doxorubicin kéo dài tái phát tại chỗ và di căn xa và sống thêm không tái phát toàn bộ ở người lớn với UTPM chỉ tại chỗ cắt bỏ được và làm giảm tỷ lệ tái phát. Sống thêm toàn bộ thì không thấy có ý nghĩa [93].

- Một phân tích tổng hợp mới nhất cũng khẳng định hiệu quả hạn chế của hóa chất sau mổ với tỷ lệ tái phát tại chỗ, tỷ lệ di căn xa và tỷ lệ tái phát toàn bộ cũng như sống thêm toàn bộ (trái với báo cáo trong phân tích tổng hợp SMAC) ở bệnh nhân UTPM tại chỗ [93]. Một phân tích dựa trên cơ sở thuần tập lớn với thời gian theo dõi trung bình 9 năm cho thấy hóa chất sau phẫu thuật có thể cải thiện sống thêm 5 năm không di căn (58 so với 49%, $p=0.01$) và sống thêm 5 năm toàn bộ (58 so với 45%, $p=0,002$) ở bệnh nhân UTPM độ 3 theo phân loại của FNCLCC. Trong khi đó không có sự khác biệt có ý nghĩa ở bệnh nhân UTPM độ 2 (sống thêm 5 năm không di căn: 76% so với 73%, $p=0.27$; sống thêm 5 năm toàn bộ: 75% so với 65% $p=0.15$) [28].

- Trong nghiên cứu ngẫu nhiên ở Italia, các bệnh nhân với độ mô học cao hoặc sarcom chỉ tái phát ngẫu nhiên nhận điều trị hóa chất sau mổ với epirubicin và ifosfamide hoặc theo dõi đơn thuần, sau thời gian theo dõi 59 tháng, sống thêm không di căn trung bình (48 so với 16 tháng) và sống thêm toàn bộ trung bình (75 tháng so với 46 tháng) tốt hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị hóa chất; lợi ích tuyệt đối cho sống thêm toàn bộ từ điều trị hóa chất là 13% tại 2 năm và tăng lên 19% tại 4 năm cho các bệnh nhân được điều trị hóa chất [28]. Sau thời gian theo dõi trung bình 90 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm theo ước lượng là 66% và 46% ($p=0.04$) cho nhóm điều trị và nhóm theo dõi; tuy nhiên, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê.

* Điều trị đích

Gần đây một số thuốc điều trị đích cho thấy có hiệu quả hứa hẹn ở một số thể ung thư phần mềm giai đoạn tiến triển hoặc di căn.

Olaratumab là một kháng thể đơn dòng ức chế PDGFR- α . Nghiên cứu pha II từ 133 bệnh nhân ung thư phần mềm giai đoạn tiến triển hoặc di căn cho thấy cải thiện sống thêm khi phối hợp doxorubicin với Olaratumab khi so sánh với dùng doxorubicin đơn thuần, thời gian sống thêm 6,6 tháng so với 4,1 tháng, $p=0,615$. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 26,5 tháng so với 14,7 tháng, $p=0,0003$ [26].

Pazopanib, một chất ức chế men tyrosine kinase đa điểm có tác dụng ở bệnh nhân ung thư phần mềm tiến triển trừ liposarcoma. Một nghiên cứu pha III (EORTC 62072) tiến hành trên 369 bệnh nhân ung thư phần mềm di căn đã thất bại với hóa chất có anthracyclin. Khi so sánh với placebo, Pazopanib kéo dài thời gian sống không tiến triển (4,6 tháng so với 1,6 tháng khi dùng placebo, $p<0,0001$) và cũng có xu hướng kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ (12,5 tháng so với 11 tháng, $p=0,25$) [27].

1.5. Một số nghiên cứu trong về ung thư phần mềm ở Việt Nam

- Nguyễn Đại Bình (2001) nghiên cứu tái phát di căn, sống thêm sau điều trị ung thư phần mềm chi qua theo dõi 3-5 năm tại Bệnh viện K Hà Nội. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm sau phẫu thuật là 41,3% [31].

- Nguyễn Đại Bình, Đoàn Hữu Nghị (2002) nghiên cứu sống thêm 5 năm sau phẫu thuật bảo tồn chi ung thư phần mềm. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 36,1% [33].

- Theo Nguyễn Đại Bình (2003) nghiên cứu sinh thiết kim lớn xếp độ mô học và một số yếu tố tiên lượng của sarcom mô mềm tại bệnh viện K. Kết quả cho thấy tái phát, di căn xa và tử vong xảy ra chủ yếu vào năm đầu tiên

sau mổ. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 61,7%. Tỷ lệ sống thêm không tái phát di căn là 54% [32].

- Ngô Trường Sơn (2007) nghiên cứu kết quả điều trị UTPM vùng thân mình tại Bệnh viện K. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 60,1%, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh là 55,2% [37].

- Nguyễn Hải Anh (2007) nghiên cứu kết quả điều trị UTPM chi tại bệnh viện K. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ là 57,8%, sống thêm 3 năm không bệnh là 48,9% [36].

- Nguyễn Đại Bình (2013) nghiên cứu trên 121 bệnh nhân thư phần mềm điều trị tại Bệnh viện K từ năm 2009-2011. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 66,9% [38].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp bệnh nhân bị UTPM giai đoạn T2N0M0 (những khối u kích thước $\geq 5\text{cm}$) được phẫu thuật bảo tồn chi và tia xạ hỗ trợ tại bệnh viện K từ tháng 01/01/2013 đến 31/08/2018 với các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- UTPM ở chi (chi trên, chi dưới).
- Giai đoạn pT2N0M0 theo phân loại của AJCC 2010.
- Khối u chưa xâm lấn thần kinh, mạch máu lớn, chưa gây mất chức năng chi.
- Có kết quả giải phẫu bệnh sarcom phần mềm. Được phân độ mô học theo FNCLCC. Có nhuộm hóa mô miễn dịch kèm theo
- Được phẫu thuật bảo tồn chi và điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật
- Có đủ hồ sơ bệnh án
- Bệnh nhân và gia đình tự nguyện tham gia nghiên cứu
- Có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần khám lại và/hoặc thông tin từ thư trả lời được gửi cho bệnh nhân và gia đình hoặc điện thoại.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- UTPM ở vị trí khác ngoài chi
- Mô bệnh học không phải sarcom phần mềm
- Khối u không thuộc giai đoạn pT2N0M0
- Khối u xâm lấn rộng thần kinh, mạch máu lớn, gây mất chức năng chi.
- Bệnh nhân cắt cụt chi hoặc tháo khớp
- Bỏ dở điều trị, không đủ liệu trình điều trị
- Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến cứu có theo dõi dọc

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Theo các nghiên cứu thì tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt khoảng 60%. Trong điều kiện ở Việt Nam, mong muốn tỷ lệ sống thêm của nhóm bệnh nhân UTPM chi giai đoạn T2 được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi kèm theo tia xạ hỗ trợ triệt căn, với ước lượng sai số là 10% ($d=0,10$). Kết quả này, khi thực hiện với mong muốn chắc chắn đến 95%.

- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho ước tính một tỉ lệ:

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

Trong đó:

- + n : là cỡ mẫu nghiên cứu
- + p : tỷ lệ sống thêm 5 năm của nghiên cứu trong nước là 0,6 ($1-p=0,4$) [36]
- + Δ : sai số tuyệt đối cho phép. Ước lượng sai số là 10% ($\Delta=0,1$).
- + $Z_{1-\alpha/2}$: hệ số giới hạn độ tin cậy 95%, tra bảng ($=1,96$).

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = 1,96^2 \frac{0,6(1-0,6)}{0,1^2}$$

Thay số tính $n = 92,1984$

Trong nghiên cứu đã lựa chọn được 142 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

2.2.4. Cách thức tiến hành

- Những bệnh nhân có đủ các tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu. Thông tin của các bệnh nhân nghiên cứu được thu thập và ghi nhận theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Nghiên cứu, sử dụng các tư liệu trong hồ sơ bệnh án, phỏng vấn bệnh nhân thu thập các thông tin: tuổi, giới, lý do vào viện, thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện, các triệu chứng khi vào viện.

Các thông tin thu thập vào các thời điểm sau

- + Khi bệnh nhân vào viện và hoàn thiện các xét nghiệm
- + Sau khi bệnh nhân phẫu thuật cắt u bảo tồn chi
- + Sau tia xạ bổ trợ
- + Sau tia xạ bổ trợ đủ liều 3 tháng
- + Thời điểm kết thúc theo dõi (BN tử vong hoặc thời điểm có thông tin cuối cùng).

Thu thập thông tin về các đặc điểm sau

2.2.4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

* **Đặc điểm lâm sàng:** Trực tiếp khám đánh giá và ghi nhận tình trạng bệnh nhân, các tổn thương trên lâm sàng

- Tuổi: phân các nhóm tuổi <30, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, ≥70 tuổi
- Đánh giá tỷ lệ mắc theo giới
- Thời gian xuất hiện bệnh đến lúc được chẩn đoán: được tính từ thời điểm khi bệnh nhân hoặc người nhà phát hiện ra có triệu chứng bệnh đến khi bệnh nhân vào viện được chẩn đoán, tính bằng tháng. Chia ra các khoảng thời gian < 3 tháng, 3-<6 tháng, 6-≤12 tháng và > 12 tháng.
- Các triệu chứng lâm sàng
- + Các triệu chứng lâm sàng: Nổi u, đau tại u, chảy máu tại u.

- + Đặc điểm da trên u: da trên u bình thường, thâm nhiễm da, phá vỡ da.
- + Độ di động u: Khối u di động dễ, u di động hạn chế, u cố định
- + Triệu chứng toàn thân: sốt, gầy sút
- Vị trí khối u:
 - + Chi trên chia ra các vị trí: cánh tay, cẳng tay, bàn tay
 - + Chi dưới chia ra các vị trí: mông, đùi, cẳng chân, bàn chân.

*** Đặc điểm cận lâm sàng:** Tiến hành thực hiện và ghi nhận các xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị

- Chụp XQ đánh giá tình trạng xâm lấn xương, tình trạng di căn phổi.
- Siêu âm: Đánh giá kích thước khối u, tình trạng khối u đặc hay khối u dạng nang, mật độ khối u, tính chất bờ khối u.
- Chụp CT-scanner: ít áp dụng, đánh giá vị trí khối u, kích thước khối u, mật độ và bờ khối u.
- Chụp MRI: Tất cả bệnh nhân được chỉ định chụp MRI, máy chụp tại viện là máy cộng hưởng từ Siemens Essenza với độ phân giải cao 1.5 tesla.
 - + Kỹ thuật chụp: Bệnh nhân được đưa vào máy quét MRI, nằm cố định theo hướng dẫn của bác sĩ. Bệnh nhân được tiêm gadolinium vào tĩnh mạch để thu được hình ảnh rõ nét hơn.
 - + Người đọc phim là bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm lâu năm trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh ung bướu.
 - + Trên phim cộng hưởng từ đánh giá chính xác vị trí u liên quan với cấu trúc lân cận, đánh giá sự xâm lấn của khối u với cấu trúc xung quanh (mạch máu, thần kinh, xương), liên quan của khối u với cân nông để đánh giá thể lâm sàng u thuộc thể u nông hoặc u sâu. Đánh giá đặc điểm bờ khối u, mức độ hoại tử, chảy máu trong u.

Đánh giá các đặc điểm khối u trên phim MRI gồm:

- Kích thước khối u: Dựa vào kích thước khối u đo trên phim chụp cộng hưởng từ kết hợp kích thước khối u sau mổ chia ra các nhóm kích thước ≥ 5 đến 10cm, 10-<15cm, 15-<20cm và ≥ 20 cm.

- Lâm sàng khối u: Thể u nông hoặc thể u sâu, dựa vào vị trí khối u so với cân nông trên phim chụp cộng hưởng từ (MRI)

+ Thể u nông là những khối u ở phía trên cân nông, ngay dưới da

+ Thể u sâu là những khối u xâm lấn cân nông hoặc nằm phía dưới cân nông, thuộc những khối u nằm sâu trong lớp cơ.

- Đặc tính khối u trên phim chụp cộng hưởng từ

+ Cường độ tín hiệu: Dựa vào cường độ tín hiệu của khối u trên phim chụp cộng hưởng từ chia ra khối u có cường độ tín hiệu đồng nhất và khối u có cường độ tín hiệu không đồng nhất.

+ Bờ khối u: Đánh giá đặc tính bờ khối u trên phim cộng hưởng từ chia ra khối u có bờ đều và khối u có bờ không đều.

- Quy trình sinh thiết để đánh giá thể mô bệnh học và độ mô học. Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở.

+ Sinh thiết mở: dựa vào phim MRI xác định vị trí sinh thiết. Bệnh nhân được tê tại chỗ, rạch đường da nhỏ dọc theo trục của chi, cần tính toán sao cho đường mổ cắt u bao trùm đường sinh thiết. Qua đường rạch da, tách cơ và tổ chức lành, dùng curetage lấy mảnh u đủ để chẩn đoán mô bệnh học.

+ Sinh thiết kim: sinh thiết kim được tiến hành dưới hướng dẫn của siêu âm. Bệnh nhân được siêu âm khối u, xác định vị trí u nghi ngờ nhất, tê tại vị trí chọc kim, dùng kim sinh thiết qua hướng dẫn của siêu âm, vào vùng khối u, lấy bệnh phẩm đủ để chẩn đoán mô bệnh học.

- Thể mô bệnh học: dựa theo phân loại thể mô bệnh học của tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2013.

- Xếp độ biệt hóa mô học: biệt hóa cao (độ 1), biệt hóa vừa (độ 2), biệt hóa thấp (độ 3) theo phân loại của Liên đoàn chống ung thư Pháp (FNCLCC).
- Xếp loại TNM, giai đoạn theo AJCC năm 2010.
- Liên quan một số đặc tính khối u
 - + Liên quan giữa thể lâm sàng u và kích thước khối u
 - + Liên quan giữa thể lâm sàng u và vị trí khối u
 - + Liên quan giữa kích thước u với độ mô học
 - + Liên quan giữa độ mô học với bờ khối u trên phim MRI

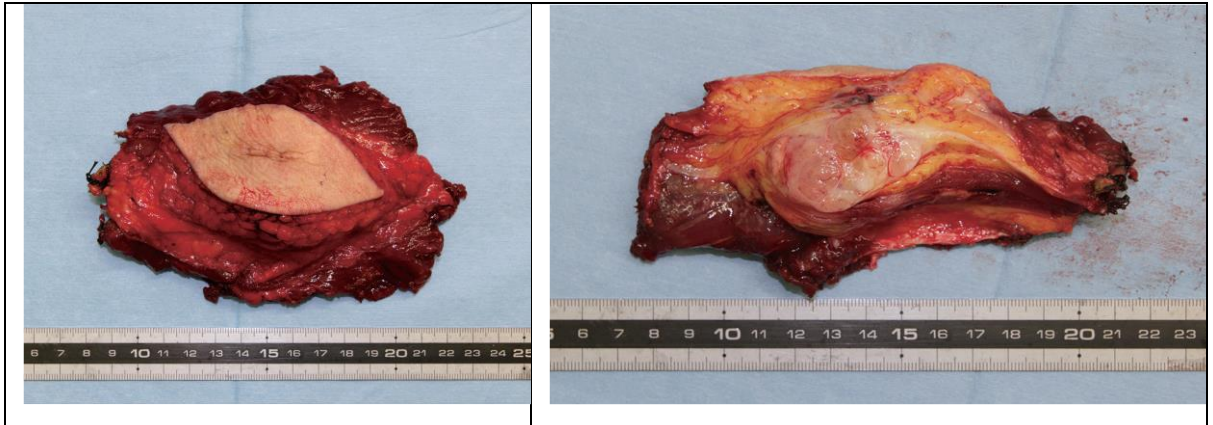
2.2.4.2. Tiến hành điều trị

- Sau khi bệnh nhân được chẩn đoán UTPM chỉ có chỉ định định điều trị bảo tồn chi, tiến hành phẫu thuật cắt rộng u bảo tồn chi

*** Phẫu thuật bảo tồn chi**

- Bệnh nhân được vô cảm tuyệt đối, rạch da dọc theo trục của chi, đảm bảo bao trùm đường sinh thiết cũ, bóc tách tổ chức lành xung quanh, đảm bảo diện cắt cách u trên 1cm. Nếu khối u dính vào các bó mạch, thần kinh chính của chi, có thể bóc tách khối u khỏi bó mạch, thần kinh. Đảm bảo cắt hết khối u trên đại thể, nếu tại vị trí cắt tiếp cận nghi ngờ còn khối u, có thể kiểm tra tức thì diện cắt, nếu diện cắt dương tính có thể cắt lại đảm bảo sạch tổ chức ung thư. Tùy thuộc vị trí khối u, liên quan khối u với các cấu trúc thần kinh, mạch máu, trong nghiên cứu của chúng tôi phân ra 4 loại phẫu thuật

+ Cắt rộng khối u diện cắt cách bờ khối u $\geq 1\text{cm}$, được xác định khi diện phẫu thuật cắt qua mô lành xung quanh khối u, không cần thiết cắt toàn bộ chiều dài của khoang cơ có khối u. Chỉ định cho khối u ranh giới rõ, nằm xa các cấu trúc thần kinh, mạch máu và xương, khi cắt mô lành xung quanh khối u vẫn đảm bảo diện cắt đủ rộng cách u $\geq 1\text{cm}$. Phương pháp cắt rộng khối u là phương pháp phẫu thuật tiêu chuẩn của ung thư phần mềm chi.



Hình 2.1. Phẫu thuật cắt rộng khối u, diện cắt cách bờ u ≥ 1 cm

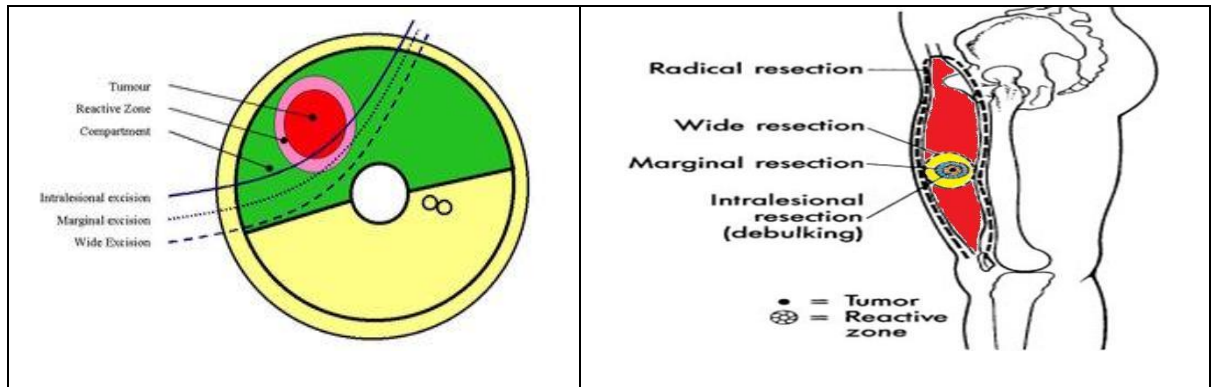
+ Cắt u diện cắt cách bờ khối u < 1 cm, được xác định khi diện cắt phẫu thuật đi qua vùng hoạt động xung quanh khối u (diện xung quanh khối u < 1 cm), vùng này có thể có các tế bào khối u còn sót lại trên vi thể. Chỉ định phương pháp này khi khối u lớn nằm gần các cấu trúc thần kinh, mạch máu lớn và xương, trong quá trình phẫu thuật cắt khối u và mô lành xung quanh không đảm bảo được diện cắt cách bờ khối u đủ rộng ≥ 1 cm.



Hình 2.1. Khối UTPM đùi kích thước lớn, nằm sâu sát thần kinh hông to, cắt u diện cắt dưới 1cm

+ Cắt u trong bao được xác định khi diện cắt phẫu thuật đi qua khối u, vỏ giả của khối u bị tổn thương và vi phạm trong quá trình phẫu thuật. Khối u còn sót lại tại diện cắt và diện phẫu thuật cả vi thể và đại thể. Phương pháp này được thực hiện khi sinh thiết chẩn đoán hoặc phương pháp lấy tối đa khối u.

+ Phẫu thuật triệt căn hay cắt khoang cơ tận gốc được xác định khi cắt toàn bộ khoang cơ giải phẫu có khối u.



Hình 2.2. Phương pháp phẫu thuật cắt u bảo tồn chi [126].

- Quy trình lấy diện cắt: Sau khi phẫu thuật cắt bỏ khối u tiến hành lấy diện cắt phẫu thuật. Vị trí lấy diện cắt ở đáy, thành bên, 2 đầu của khối u. Gửi diện cắt đánh giá trên vi thể.

- Trong quá trình phẫu thuật đảm bảo nguyên tắc để đạt được mục đích điều trị bệnh cũng như giảm các biến chứng của vết thương:

- + Cắt bỏ rộng khối u đảm bảo diện cắt vi thể âm tính
- + Hạn chế tối đa không chạm vào khối u
- + Cầm máu tỷ mỉ trước khi đóng vết mổ.
- + Tránh để vết mổ căng da.
- + Trường hợp sau phẫu thuật cắt u để lại khuyết hổng lớn, không khép được diện mổ, tiến hành tạo hình vạt da cơ hoặc chuyển vạt vi phẫu.
- + Đặt dẫn lưu vết mổ để tránh đọng dịch.
- + Sử dụng băng ép nếu cần thiết.
- Ghi nhận các đánh giá của phẫu thuật viên trong quá trình phẫu thuật cắt khối u: Mô tả vị trí, kích thước, bờ khối u, tình trạng hoại tử trong u, mức độ xâm lấn và hình thái tổn thương đại thể trong phẫu thuật.
- + Ghi nhận mức độ cắt rộng khối u, phẫu thuật tạo hình, vi phẫu

+ Đánh giá tình trạng diện cắt trên đại thể, độ rộng của diện cắt khối u đến bờ khối u theo các hướng, tính khoảng cách ngắn nhất đến bờ khối u.

+ Đánh giá tình trạng xâm lấn của khối u đến các cấu trúc lân cận (thần kinh, xương, mạch máu lớn).

- Đánh giá đặc điểm phẫu thuật và diện cắt phẫu thuật qua các thông số:

+ Đánh giá đặc điểm phẫu thuật: bao gồm

Cắt rộng khối u đơn thuần

Cắt u kèm xoay vạt da cơ tại chỗ

Cắt u kèm chuyển vạt vi phẫu

+ Phương pháp phẫu thuật bao gồm

Cắt rộng u diện cắt $\geq 1\text{cm}$

Cắt u diện cắt $< 1\text{cm}$

Lấy u trong bao

Cắt khoang cơ tận gốc.

+ Mối liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với kích thước u và thể lâm sàng u.

+ Các biến chứng sớm sau phẫu thuật: Đánh giá các biến chứng sớm sau phẫu thuật bao gồm, nhiễm trùng vết mổ, vết mổ lâu liền, sốt, đọng dịch và chảy máu sau mổ.

- Bệnh nhân sau mổ ổn định, vết thương lành sau 3-4 tuần tiến hành điều trị tia xạ bổ trợ.

*** Điều trị tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật**

- Tổng liều xạ cho bổ trợ cho bệnh nhân sau phẫu thuật là 50Gy, nâng liều xạ lên 60Gy cho những trường hợp khối u không được cắt rộng rãi, khối u kích thước lớn, nằm ở sâu, độ mô học cao.

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

- Quy trình kỹ thuật xạ trị 3D-CRT điều trị ung thư phần mềm.
- + Cố định tư thế bệnh nhân: bác sĩ và kỹ sư vật lý thống nhất tư thế cho bệnh nhân có thể áp dụng cho từng trường hợp và phương pháp cố định tư thế bệnh nhân sao cho thích hợp nhất. Bệnh nhân nằm ngửa, hai tay xuôi.
- + Mô phỏng: chụp CT mô phỏng để lập kế hoạch điều trị, dựa trên hình ảnh CT xác định các thông số như kích thước, vị trí xạ trị.
- + Khoanh vùng điều trị và vùng bảo vệ: dựa vào hình ảnh được xác định theo diện phẫu thuật khối u, và tổ chức nguy cấp liền kề (xương, bó mạch). Thể tích tia ban đầu phải bao gồm tất cả các mô xử lý trong quá trình phẫu thuật, bao gồm cả diện đặt dẫn lưu.
- + Xác định trường chiếu xạ: dựa vào vị trí, kích thước diện phẫu thuật trong từng trường hợp cụ thể. Kỹ thuật điều trị tia xạ tính toán cẩn thận sao cho vùng chiếu xạ chỉ vào vùng có nguy cơ cao, để sử dụng các diện tích điều trị nhỏ hơn.
- + Tính toán liều lượng và phân bố liều: Sau khi thiết lập các trường chiếu và sử dụng các thiết bị phụ trợ cần thiết, người kỹ sư vật lý lập kế hoạch sẽ tiến hành tính toán liều dựa trên phần mềm Prowess panther.
- + Đánh giá kế hoạch: sau khi tính toán liều lượng và xem phân bố liều, tiến hành đánh giá kế hoạch. Đánh giá kế hoạch dựa trên liều lượng tới diện phẫu thuật và liều lượng tới các tổ chức nguy cấp cần bảo vệ.
- + Tiến hành điều trị sau khi kế hoạch đã được chấp nhận, các thông số liên quan đến kế hoạch điều trị được chuyển sang phòng máy gia tốc thông qua hệ thống mạng LAN. Hệ thống máy tính và phần mềm sẽ điều khiển máy gia tốc phát tia điều trị mỗi ngày cho bệnh nhân.
- Những bệnh nhân được điều trị tia xạ sau mổ, thường chiếu xạ sau mổ 3 tuần. Sau khi cắt khối u lớn, có thể cần đợi 3 đến 4 tuần để cho phép tái hấp thu dịch.

- Đánh giá đặc điểm xạ trị hỗ trợ qua các thông số:

+ Đánh giá đặc điểm điều trị tia xạ

Đặc điểm trường chiếu xạ: 1 hoặc 2 trường chiếu

Liều xạ: liều lượng xạ hỗ trợ sau phẫu thuật

+ Đánh giá tình trạng phù bạch huyết do điều trị tia xạ: Phù bạch huyết xảy ra ở chi do tích tụ dịch bạch huyết giàu protein trong khoảng kẽ. Ở bệnh nhân UTPM chi, phẫu thuật bảo tồn chi có thể gây nên tổn thương dòng bạch huyết hoặc các mạch máu lớn gây ra ứ chệ. Ngoài ra, hệ thống bạch huyết có thể bị tổn thương do xạ trị dẫn đến xơ hóa và vận chuyển bạch huyết bị tổn thương. Phân loại mức độ nặng của phù bạch huyết dựa theo phân loại của Hiệp hội tia xạ ung thư châu Âu (RTOG) chia làm 5 mức độ:

Không có phù bạch huyết

Phù bạch huyết nhẹ

Phù bạch huyết trung bình

Phù bạch huyết nặng

Phù bạch huyết rất nặng

+ Đánh giá các biến chứng cấp tính do tia xạ: biến chứng cấp tính xảy ra thời điểm dưới 3 tháng sau tia xạ. Khi tia xạ hỗ trợ có thể làm cho mô tại vết thương bỏng, xạm do tia xạ, mô chiếu xạ thiếu máu nuôi, các tế bào bị hủy hoại, có thể gặp các mức độ như đỏ da, rụng lông, ban đỏ, tróc vảy đến mức độ nặng loét chảy máu, hoại tử. Đánh giá cá biến chứng da cấp tính do tia xạ dựa theo bảng phân độ của ROTG 4.0.

+ Đánh giá các biến chứng vết thương do tia xạ: Tia xạ hỗ trợ sau phẫu thuật tác động đến vết thương có thể gây đọng dịch, nhiễm trùng, tụ dịch vết thương.

+ Biến chứng muộn trên da do tia xạ: biến chứng muộn tính thời điểm trên 3 tháng sau khi tia xạ.

Đánh giá các biến chứng muộn trên da bao gồm, thay đổi sắc tố, teo da, giãn mạch và loét. Tùy mức độ nặng, nhẹ mà phân da các độ khác nhau.

Biến chứng hạn chế vận động khớp: đánh giá mức độ, biên độ vận động khớp có thể đánh giá từ mức độ cứng khớp nhẹ, mất biên độ vận động nhẹ đến mức độ cứng khớp hoàn toàn.

Phù chi: đánh giá dựa trên các triệu chứng sưng chi, da căng bóng, cứng có thể kèm theo nứt da.

- Các tiêu chuẩn đánh giá biến chứng do tia xạ

+ Đánh giá mức độ phù bạch huyết: Dựa vào thang điểm Stern

Bảng 2.1. Thang điểm đánh giá mức độ phù bạch huyết Stern[113]

Điểm	Mức độ
0	Không
1	Nhẹ (nhưng có sưng nhất định)
2	Trung bình
3	Nặng (có sưng đáng kể)
4	Rất nặng (da sáng bóng và căng mọng ± nứt da)

+ Đánh giá biến chứng cấp tính do tia xạ

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng cấp tính do xạ trị (RTOG)[125].

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, vảy khô, giảm hô	Ban đỏ phồng rộp hoặc vỡ, da tróc vảy ướt rải rác, phù thũng vừa phải	Tróc vảy ướt liên tục ở chỗ nếp gấp, phù thũng thành hốc	Loét, chảy máu, hoại tử

+ Đánh giá các biến chứng muộn do tia xạ

Bảng 23. Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng mạn tính do xạ trị (RTOG) [125].

Biến chứng muộn do tia xạ	Thang điểm	Phân độ					
		0	1	2	3	4	5
Phản ứng da	RTOG	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	
Phản ứng mô dưới da	RTOG	Không	Xơ hoá nhẹ, mất tổ chức mỡ dưới da	Xơ hoá trung bình, co rút mô nhẹ	Xơ hoá nặng, co rút mô > 10%	Hoại tử	
Loét da	CTCAE	Không	Loét <1cm, ban đỏ của da kem theo có nóng hoặc phù da	Loét da 1-2cm, mất độ dày một phần da liên quan hoặc mỡ dưới da	Loét da >2cm, mất toàn bộ độ dày da liên quan đến phá huỷ hoặc hoại tử mô dưới da có thể xuống sâu tới cân	Loét kích thước bất kỳ có phá huỷ rộng, hoại tử mô hoặc phá huỷ có, xương hoặc các cấu trúc bảo vệ có kèm theo mất toàn bộ độ dày da hoặc không	Chết
Cứng khớp	RTOG	Không	Cứng khớp nhẹ, mất biên độ vận động nhẹ	Cứng khớp trung bình, đau, mất biên độ vận động	Cứng khớp nặng, đau, mất biên độ vận động	Hoại tử, cố định khớp hoàn toàn	

2.2.4.3. 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 bệnh nhân sau điều trị:

- + Dựa vào kết quả khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng qua các lần khám lại định kỳ, đánh giá tình trạng tái phát, di căn.

- + Những trường hợp không đến khám lại: thu thập thông tin qua liên lạc điện thoại với bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân.

- Phân tích thời gian sống thêm: thời điểm bắt đầu chọn bệnh nhân vào nghiên cứu: tính từ ngày bắt đầu tiến hành điều trị bệnh nhân. Thông tin về tình trạng bệnh nhân sau điều trị thu thập qua những lần khám lại hoặc qua điện thoại.

- Thời điểm kết thúc nghiên cứu (ngày rút khỏi nghiên cứu): bệnh nhân được coi là rút khỏi nghiên cứu khi

- * Ngày chết hoặc ngày xuất hiện tái phát, di căn do ung thư trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước.

- * Ngày mất theo dõi: ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, không có biểu hiện tái phát di căn, sau đó không có thông tin nào khác (sự kiện mất theo dõi này xảy ra trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước).

- * Bị kiểm duyệt: do hết thời gian nghiên cứu.

- Tái phát sau điều trị: được xác định khi tổn thương xuất hiện tại chỗ tại vùng ≥ 6 tháng sau điều trị. Chẩn đoán tái phát qua khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào và MBH (nếu có thể thực hiện được).

- Di căn sau điều trị: các tổn thương di căn xa xuất hiện sau điều trị, chẩn đoán di căn dựa vào khám LS, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tế bào và MBH (nếu có thể thực hiện được).

- Thời gian sống thêm: là khoảng thời gian giữa thời điểm bắt đầu vào nghiên cứu và thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ: tính từ thời điểm bắt đầu can thiệp điều trị đến khi bệnh nhân tử vong hoặc có thông tin cuối cùng.

+ Thời gian sống thêm không bệnh: tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh có dấu hiệu tái phát, di căn trên lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và chỉ điểm u.

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

+ Thời gian sống thêm: bao gồm thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh.

- Phân tích tỷ lệ tái phát

- Phân tích các yếu tố liên quan đến sống thêm và tỷ lệ tái phát

+ Sống thêm, tái phát liên quan với kích thước u

+ Sống thêm, tái phát liên quan với độ sâu của u

+ Sống thêm và tái phát liên quan với độ mô học

+ Sống thêm và tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật

+ Sống thêm và tái phát liên quan với liều xạ trị

+ Phân tích sống thêm liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến.

+ Phân tích tái phát liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến.

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin thu thập được mã hoá và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

- Sử dụng thống kê y học, các số liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, tính tần số, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất.

- Sử dụng test χ^2 đánh giá sự khác biệt các tỷ lệ (khoảng tin cậy 95%). Đối với những trường hợp giá trị kỳ vọng của ô nhỏ hơn 5 sẽ sử dụng cách tính theo Fisher exact.

- Ước lượng thời gian sống thêm: sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm. Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát (theo dõi) chưa hoàn tất. Xác suất sống thêm tích lũy được tính toán dựa trên tính xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện sự kiện nghiên cứu. Công thức tính xác suất sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier như sau:

Xác suất sống thêm tại thời điểm xảy ra sự kiện nghiên cứu (chết, tái phát, di căn):

$$P_i = (N_i - D_i) / N_i$$

Trong đó:

P_i : xác suất sống (toàn bộ, không bệnh) tại thời điểm i

N_i : số bệnh nhân còn sống (toàn bộ, không bệnh) tại thời điểm i

D_i : số bệnh nhân chết hoặc tái phát - di căn tại thời điểm i

Xác suất sống thêm tích lũy (toàn bộ, không bệnh) theo Kaplan - Meier:

$$S_{ti} = P_1 \times P_2 \times \dots \times P_{i-1} \times P_i$$

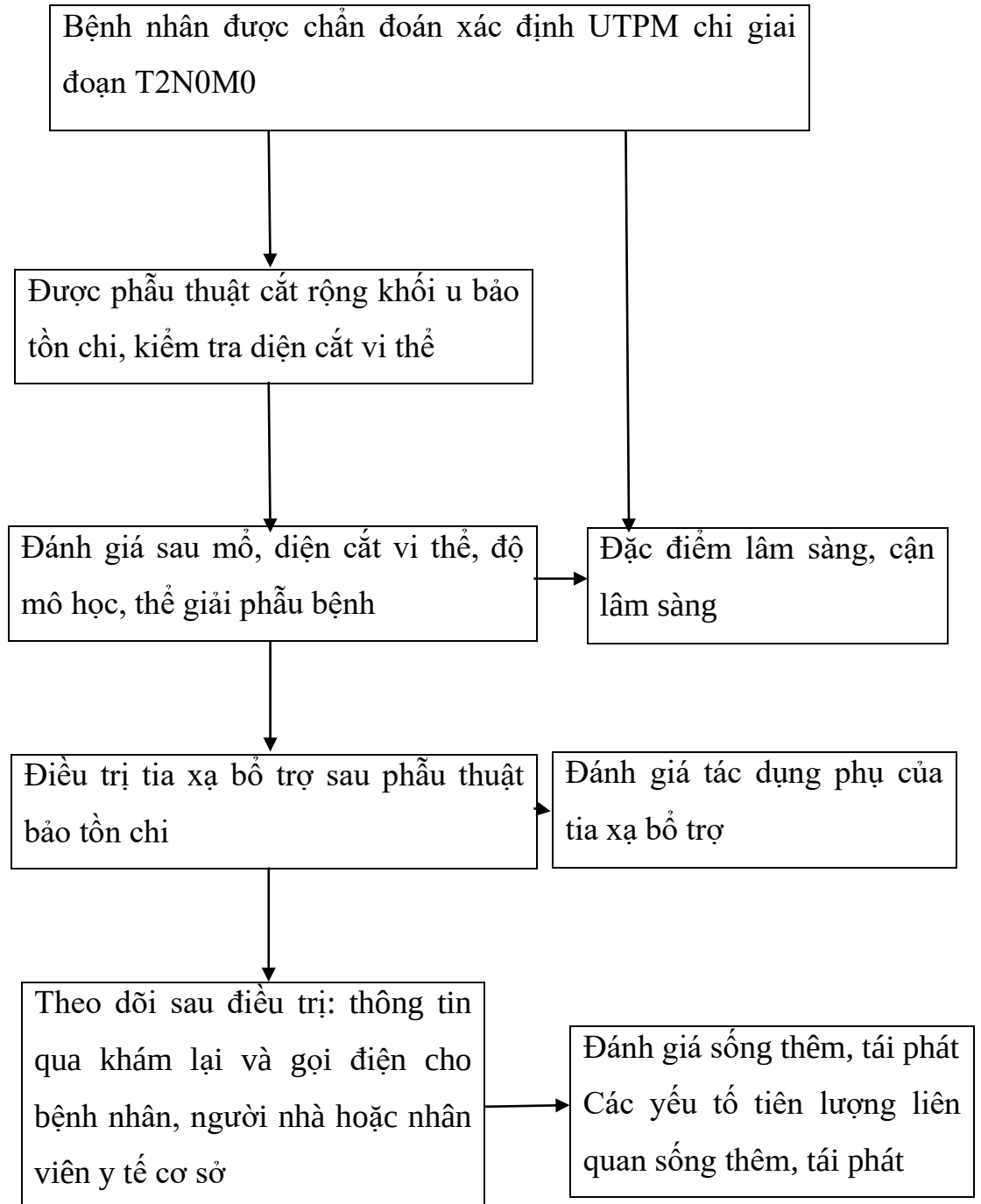
- Phân tích các yếu tố tiên lượng: sử dụng phân tích đơn biến, đa biến và hồi qui logistic.

2.4. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

- Các nghiên cứu tương tự đã được thực hiện ở nhiều nước.
- Nghiên cứu thực hiện được sự đồng ý của bệnh viện, được hội đồng chăm đề cương Trường Đại học Y Hà Nội thông qua.
- Nghiên cứu được tiến hành khi có sự tham gia tự nguyện của bệnh nhân.
- Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào nếu không đồng ý tham gia tiếp.

- Các thông tin về kết quả nghiên cứu của cá nhân bệnh nhân được giữ kín.
- Kết quả của nghiên cứu này phục vụ cho công tác điều trị, chăm sóc sức khỏe của Nhân dân.
- Nghiên cứu không ảnh hưởng đến quá trình và kết quả điều trị của người bệnh.

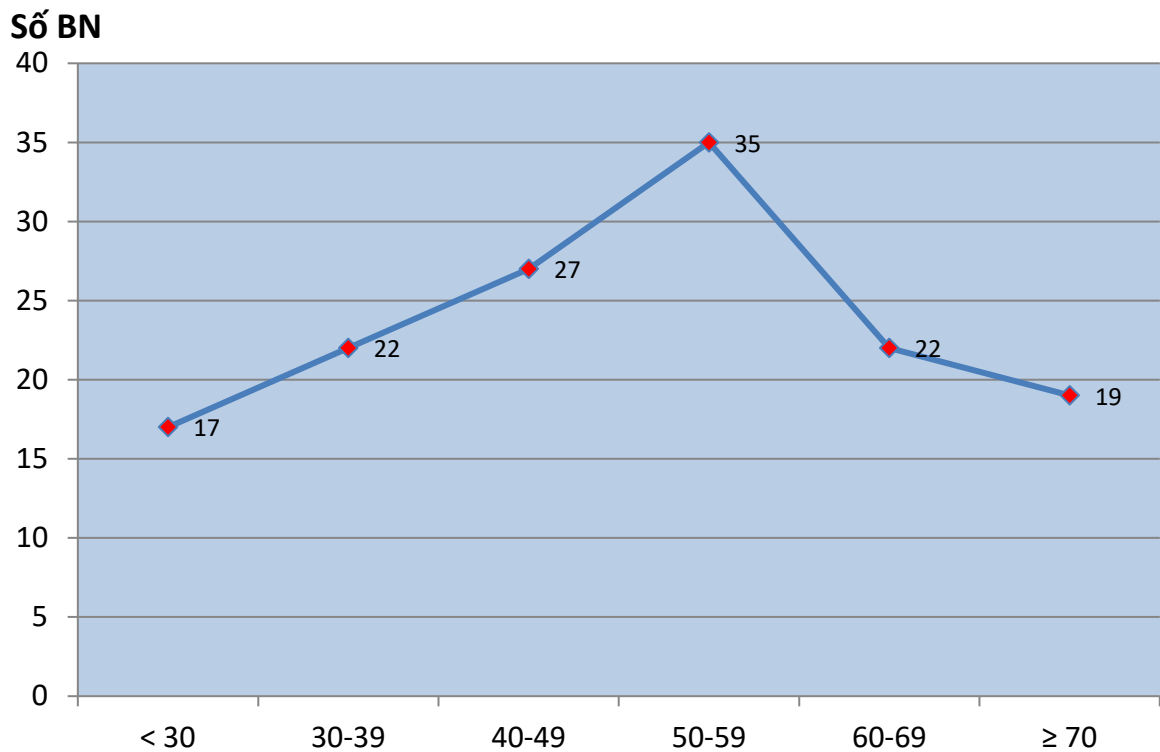
SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.1. Tuổi, giới tính



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét:

- Tuổi trung bình là 50.37 ± 16.68 . Thấp nhất là 12, cao nhất là 85.
- Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi. Nhóm tuổi thường gặp từ 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất (24.6%).
- Giới tính: gồm 76 nam (53.5%) và 66 nữ (46.5%); tỷ lệ nam/nữ: $76/66 = 1.15$.

3.1.2. Thời gian diễn biến bệnh

Bảng 3.1. Thời gian từ lúc phát hiện có u đến khi vào viện

<i>Thời gian biểu hiện bệnh</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tỷ lệ %</i>
<3 tháng	23	16,2
3-<6 tháng	42	29,6
6-≤12 tháng	50	35,1
>12 tháng	27	19,1
<i>Tổng số</i>	<i>142</i>	<i>100</i>

Nhận xét:

- Thời gian diễn biến bệnh 6 tháng – 1 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 35,1%
- Nhóm bệnh phát hiện dưới 3 tháng chiếm 16,2%. Nhóm bệnh diễn biến 3 tháng đến dưới 6 tháng chiếm 29,6%.
- Có tới 19.1% bệnh nhân diễn biến trên 1 năm.

3.1.3. Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng

<i>Triệu chứng lâm sàng</i>		<i>Số BN</i>	<i>Tỷ lệ %</i>
Triệu chứng khối u	Nổi u	131	92.3
	Đau tại u	37	26.1
	Chảy máu tại u	6	4.2
Đặc điểm da trên u	Bình thường	112	79.2
	Thâm nhiễm da	19	12.9
	Phá vỡ da	11	7.9
Di động khối u	U di động dễ	44	31,2
	U di động hạn chế	82	57.1
	U cố định	16	11,7
Triệu chứng toàn thân	Gày sút	5	3.6
	Sốt	3	2.1

Nhận xét

- Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là nổi u chiếm 92,3%, tiếp đến là đau tại u chiếm 26,1%.
- Da trên u bình thường chiếm 79,2%, thâm nhiễm chiếm 12,9%, phá vỡ da chiếm 7,9%.
- Nhóm u di động hạn chế chiếm cao nhất 57,1%, u di động dễ chiếm 31,2%, nhóm u cố định chiếm 11,8%.
- Triệu chứng toàn thân ít gặp: gày sút 3,6%, sốt 2,1%.

3.1.4. Vị trí khối u

Bảng 3.3. Vị trí khối u

Vị trí khối u	Số BN	Tỷ lệ %
Cánh tay	22	15,5
Cẳng tay	7	4,9
Bàn tay	5	3,5
Đùi	84	59,2
Cẳng chân	18	12,7
Bàn chân	6	4,2
Tổng	142	100

Nhận xét

- Khối u đa số gặp ở chi dưới 108 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 76,1%, trong đó vị trí đùi gặp tỷ lệ cao nhất chiếm 59,2%, cẳng chân chiếm 12,7% và bàn chân chiếm tỷ lệ thấp 4,2%.
- Khối u chi trên gặp ít hơn 34 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,9%, trong đó vị trí cánh tay chiếm 15,5%, cẳng tay chiếm 4,9% và bàn tay chiếm 3,5%.

3.1.5. Kích thước khối u

Bảng 3.4. Kích thước khối u

<i>Kích thước khối u</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tỷ lệ %</i>
5-<10cm	87	61,3
10-<15cm	27	19,1
15-<20cm	15	10,5
≥ 20 cm	13	9,1
<i>Tổng</i>	<i>142</i>	<i>100</i>

Nhận xét

- U kích thước 5-<10cm có 87 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 61,3%, tiếp đến khối u kích thước 10-<15cm có 27 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 19,1%.
- Khối u kích thước lớn 15-<20cm có 15 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 10,5%.
- Đặc biệt có 13 bệnh nhân có u kích thước ≥ 20 cm chiếm tỷ lệ 9,1%

3.1.6. Đặc tính khối u trên chụp MRI

Bảng 3.5. Đặc tính khối u trên phim MRI

Đặc tính khối u trên phim MRI		Số BN	Tỷ lệ %
Cường độ tín hiệu	Tín hiệu đồng nhất	22	15,5
	Tín hiệu không đồng nhất	120	84,5
	Tổng	142	100
Bờ khối u	Bờ đều	41	28,9
	Bờ không đều	101	71,1
	Tổng	142	100

Nhận xét

- Về cường độ tín hiệu: Đa số khối UTPM có tín hiệu không đồng nhất có 120 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 84,5%. Tín hiệu khối u đồng nhất có 22 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 15,5%.
- Về đặc tính bờ khối u: Khối UTPM phát triển thường có bờ không đều có 101 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 71,1%. Bờ khối u đều có 41 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 28,9%

3.1.7. Mức độ hoại tử u trên đại thể

Bảng 3.6. Mức độ hoại tử u

<i>Hoại tử u</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tỷ lệ %</i>
Không có hoại tử u	43	30,2
Hoại tử < 50%	58	40,9
Hoại tử $\geq$ 50%	41	28,9
<i>Tổng</i>	<i>142</i>	<i>100.0</i>

Nhận xét:

- Mức độ hoại tử khối u $\geq$ 50% chiếm tỷ lệ 28,9%.
- Mức độ hoại tử < 50% chiếm tỷ lệ cao nhất (40,9%).
- Có 30,2% bệnh nhân không có hoại tử khối u.

3.1.8. Thở lâm sàng khối u

Bảng 3.7. Thở lâm sàng khối u

<i>Thở lâm sàng u</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tỷ lệ %</i>
Thở u nông	39	27,5
Thở u sâu	103	72,5
<i>Tổng</i>	<i>142</i>	<i>100.0</i>

Nhận xét:

- Thở u sâu chiếm đa số (72,5%)
- Thở u nông chiếm tỷ lệ thấp (27,5%)

3.1.9. Thể mô bệnh học và độ mô học

Bảng 3.8. Thể mô bệnh học

<i>Thể GPB</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tỷ lệ %</i>
Sarcom đa hình không biệt hoá	30	21,1
Sarcom mỡ	22	15,5
Sarcom xơ	27	19,0
Sarcom BHD	21	14,9
U vỏ thần kinh ác	19	13,4
Sarcom cơ trơn	11	7,7
Sarcom cơ vân	5	3,5
Thể khác (sarcom xơ bì, sarcom huyết quản, sarcom dạng biểu mô)	7	4,9
<i>Tổng</i>	<i>142</i>	<i>100.0</i>

Nhận xét:

- Sarcom đa hình không biệt hoá chiếm tỷ lệ cao nhất 21,1%, tiếp đến là sarcom xơ chiếm tỷ lệ 19,0%, sarcom mỡ 15,5%, sarcom BHD 14,9%, u vỏ thần kinh ác 13,4%.
- Sarcom cơ trơn chiếm tỷ lệ 7,7%, sarcom cơ vân chiếm tỷ lệ 3,5%.
- Thể mô bệnh học khác ít gặp chiếm tỷ lệ 4,9%.

3.1.10. Độ mô học

Bảng 3.9. Độ mô học

Độ mô học	Số BN	Tỷ lệ %
Độ 1	22	15,5
Độ 2	46	32,4
Độ 3	74	52,1
Tổng	142	100.0

Nhận xét:

- Độ mô học 3 chiếm tỷ lệ cao nhất 52,1%, độ mô học 2 chiếm 32,4%
- Độ mô học 1 chiếm tỷ lệ thấp nhất 15,5%.

3.1.11. Liên quan một số đặc tính của khối u

Bảng 3.10. Liên quan giữa thể lâm sàng và kích thước khối u

Kích thước khối u	Thể lâm sàng		Tổng
	Thể u nông	Thể u sâu	
5-<10cm	33 (86,4%)	55 (52,9%)	88(62.0%)
10-<15cm	2 (5,3%)	25 (24,1%)	27 (19.0%)
15-<20cm	2 (5,3%)	12 (11,5%)	14 (9.9%)
≥ 20cm	1 (2,6%)	12 (11,5%)	13 (9.2%)
Tổng	38 (100%)	104 (100%)	142 (100.0%)
$\chi^2=14.737$	P= 0.002		

Nhận xét:

- Thể u sâu có xu hướng gặp tỷ lệ khối u kích thước lớn hơn thể u nông, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$

Bảng 3.11. Liên quan giữa thể lâm sàng u với vị trí khối u

Kích thước khối u	Vị trí khối u		Tổng
	Thể u nông	Thể u sâu	
Cánh tay	11 (28,2%)	11 (10,7%)	22(15.5%)
Cẳng tay	1 (2,3%)	6 (5,8%)	7 (4.9%)
Bàn tay	1 (2,3%)	1 (0,9%)	2 (1.4%)
Đùi	20 (51,3%)	67 (65,1%)	87 (61.3%)
Cẳng chân	5 (12,8%)	13 (12,6%)	18 (12.7%)
Bàn chân	1 (2,3%)	5 (4,9%)	6 (4.2%)
Tổng	39 (100,0%)	103 (100,0%)	142 (100.0%)
$\chi^2=7.955$	P= 0.159		

Nhận xét

- Thể lâm sàng u nông và u sâu phân bố đều tại các vị trí khối u của chi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $P=0,159$.

Bảng 3.12. Liên quan giữa kích thước u với độ mô học

Độ mô học	Kích thước u		Tổng
	5-<10cm	$\geq 10cm$	
Độ 1	20 (22,7%)	2 (3,7%)	22 (15,5%)
Độ 2	28 (31,8%)	18 (33,4%)	46 (32,4%)
Độ 3	40 (45,5%)	34 (62,9%)	74 (52,1%)
Tổng	88 (100%)	54 (100%)	142 (100.0%)
$\chi^2=9,809$	P=0,007		

Nhận xét

- Độ mô học 3 chiếm tỷ lệ cao ở nhóm u KT $\geq 10cm$ (62,9%), độ mô học 1 ở nhóm u KT $\geq 10cm$ chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,7%), sự khác biệt có ý nghĩa với $P = 0,007$.

Bảng 3.13. Liên quan giữa độ mô học với bờ khối u trên phim MRI

Độ mô học	Bờ khối u		Tổng
	Bờ viền đều	Bờ viền không đều	
Độ 1	12 (29,3%)	10 (9,9%)	22 (15,5%)
Độ 2	15 (36,6%)	31 (30,7%)	46 (32,4%)
Độ 3	14 (34,1%)	60 (59,4%)	74 (52,1%)
Tổng	41 (100%)	101 (100%)	142 (100.0%)
$\chi^2=19.217$	P=0,004		

Nhận xét:

- Khối u bờ không đều có độ mô học 3 chiếm tỷ lệ cao (59,4%), độ mô học 1 thấp (9,9%). Khối u bờ viền đều tỷ lệ các độ mô học tương đương nhau. Sự khác biệt có ý nghĩa với P=0,004

3.2. Đặc điểm điều trị**3.2.1. Đặc điểm phẫu thuật và diện cắt phẫu thuật****Bảng 3.14. Đặc điểm phẫu thuật**

Đặc điểm phẫu thuật	Số BN	Tỷ lệ %
Cắt rộng u đơn thuần	121	85,2
Cắt u kèm xoay vạt da cơ tại chỗ	19	13,4
Cắt u kèm chuyển vạt vi phẫu	2	1,4
Tổng	142	100

Nhận xét:

- Đa số bệnh nhân được cắt rộng u đơn thuần (85,2%), có 19 bệnh nhân (13,4%) được cắt u kèm xoay vạt da cơ tại chỗ, chỉ có 2 bệnh nhân (1,4%) được cắt u kèm chuyển vạt vi phẫu.

Bảng 3.15. Đặc điểm diện cắt

Đặc điểm diện cắt	Số BN	Tỷ lệ %
Diện cắt vi thể âm tính (R0)	137	96,5
Diện cắt vi thể còn ung thư (R1)	5	3,5
Diện cắt đại thể còn ung thư (R2)	0	0
Tổng	142	100

Nhận xét:

- Đa số bệnh nhân được cắt rộng u đạt được diện cắt âm tính (96,5%), chỉ có 5 bệnh nhân (3.5%) diện cắt vi thể còn ung thư (những trường hợp này được cắt lại đạt được diện cắt vi thể không còn ung thư), 0 trường hợp nào diện cắt đại thể còn ung thư.

Bảng 3.16. Phương pháp phẫu thuật theo phân loại của Eneking

Phương pháp phẫu thuật	Số BN	Tỷ lệ %
Cắt rộng u diện cắt ≥ 1 cm	75	52,8
Cắt u diện cắt < 1 cm	67	47,2
Lấy u trong bao	0	0
Cắt khoang cơ tận gốc	0	0
Tổng	142	100

Nhận xét:

Tỷ lệ cắt u diện cắt < 1 cm theo phân loại của Eneking là 47,2%. Cắt rộng u diện cắt ≥ 1 cm là 52,8%

Bảng 3.17. Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với kích thước u

Phương pháp phẫu thuật	Kích thước u		Tổng
	> 5 – 10cm	> 10cm	
Cắt rộng u diện cắt ≥ 1 cm	51 (58,6%)	24 (43,6%)	75 (52,8%)
Cắt u diện cắt <1cm	36 (41,4%)	31 (56,4%)	67 (47,2%)
Tổng	87 (100%)	55(100%)	142 (100%)
$\chi^2=11,482$	P=0,036		

Nhận xét

- Nhóm u > 5 – 10cm có tỷ lệ cắt rộng u diện cắt ≥ 1 cm chiếm tỷ lệ cao 58,6%, nhóm u > 10cm có tỷ lệ cắt u diện cắt < 1cm cao 56,4%, sự khác biệt có ý nghĩa với p=0,036

Bảng 3.18. Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với thể lâm sàng u

Phương pháp phẫu thuật	Thể lâm sàng		Tổng
	Thể u nông	Thể u sâu	
Cắt rộng u diện cắt ≥ 1 cm	29(74,4%)	46 (44,7%)	75 (52,8%)
Cắt u diện cắt <1cm	10 (25,6%)	57 (55,3%)	67 (47,2%)
Tổng	39 (100%)	103 (100%)	142 (100%)
$\chi^2=12,669$	P = 0,002		

Nhận xét:

- Thể u nông phương pháp cắt rộng u diện cắt ≥ 1 cm chiếm cao 74,4%, cắt u diện cắt <1cm chiếm thấp 25,6%. Ngược lại thể u sâu cắt u diện cắt <1cm chiếm cao 55,3% hơn cắt rộng u diện cắt ≥ 1 cm 44,7%, khác biệt có ý nghĩa p=0,002.

Bảng 3.19. Biến chứng sớm sau phẫu thuật

Biến chứng sớm sau PT	Số BN	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng vết mổ	8	5,6
Vết mổ lâu liền (>14 ngày)	16	11,2
Sốt sau PT	3	2,1
Động dịch	12	8,5
Chảy máu sau mổ	4	2,8

Nhận xét:

- Tỷ lệ vết mổ lâu liền chiếm cao nhất 11,2%
- Tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ là 5,6%, động dịch vết mổ 8,5%
- Tỷ lệ sốt sau phẫu thuật, chảy máu sau mổ chiếm thấp 2,1% và 2,8%.

3.2.2. Đặc điểm xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật**Bảng 3.20. Đặc điểm xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật**

Đặc điểm xạ trị	Số BN	Tỷ lệ %
Xạ trị gia tốc 3D-CRT	142	100,0
Trường chiếu xạ		
1 trường	19	13,4
2 trường	123	86,6
Liều xạ tia		
50Gy	89	62,7
60Gy	53	37,3
Thời gian xạ trị sau mổ trung bình		5.23 tuần

Nhận xét:

- 100% bệnh nhân được tia xạ bổ trợ bằng xạ gia tốc 3D-CRT
- Đa số bệnh nhân được tia xạ 2 trường chiếm 86,6%
- 62,7% bệnh nhân tia xạ bổ trợ 50Gy, 60Gy là 37,3%

Bảng 3.21. Biến chứng phù bạch huyết sau xạ trị

<i>Phù bạch huyết sau xạ trị</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tỉ lệ %</i>
Không	109	76,8
Phù bạch huyết nhẹ	24	16,9
Phù bạch huyết trung bình	7	4,9
Phù bạch huyết nặng	2	1,4
Phù bạch huyết rất nặng	0	0,0
<i>Tổng</i>	<i>142</i>	<i>100,0</i>

Nhận xét:

- Tỷ lệ bị phù bạch huyết là 23,2%, trong đó phù bạch huyết độ 1 chiếm đa số 16,9%, còn lại phù bạch huyết trung bình 4,9%, nặng 1,4% và không có bệnh nhân nào phù bạch huyết rất nặng.

Bảng 3.22. Liên quan giữa liều xạ với một số yếu tố

<i>Các yếu tố</i>		<i>Liều xạ</i>		<i>Tổng</i>
		<i>50 Gy</i>	<i>60 Gy</i>	
Kích thước u	< 10cm	66 (75,9%)	21 (24,1%)	87
	≥ 10cm	23 (41,8%)	32(58,2%)	55
	$\chi^2=6,264$	89	53	142 (P=0.0141)
Thể lâm sàng	U nông	33(84,6%)	6 (15,4%)	39
	U sâu	56 (54,4%)	47 (45,6%)	103
	$\chi^2=4,642$	89	53	142 (P = 0.032)

Nhận xét

- Nhóm u <10cm liều xạ 50Gy chiếm tỷ lệ cao 75,7%, nhóm u ≥ 10cm liều xạ 60Gy chiếm tỷ lệ cao 58,2, khác biệt có ý nghĩa p=0,0141.
- Nhóm u nông liều xạ 50Gy chiếm đa số 84,6%, nhóm u sâu liều xạ 60Gy có tỷ lệ cao hơn nhóm u nông 45,6% so với 15,4%, khác biệt có ý nghĩa p= 0,032

Bảng 3.23. Liên quan phù bạch huyết với một số yếu tố

Các yếu tố		Phù bạch huyết		Tổng
		Có	Không	
Kích thước u	< 10cm	14 (16,1%)	73 (83,9%)	87
	≥ 10cm	19 (34,5%)	36 (65,5%)	55
	$\chi^2=7.824$	33	109	142 (P=0.005)
Vị trí u	Chi trên	11 (32,4%)	23 (67,6%)	34
	Chi dưới	22 (20,4%)	86 (79,6%)	108
	$\chi^2=2.395$	33	109	142(P=0.530)
Thở lâm sàng	U nông	4 (10,3%)	35 (89,7%)	39
	U sâu	29 (28,2%)	74 (71,8%)	103
	$\chi^2=5.771$	33	109	142 (P = 0.016)

Nhận xét

- Phù bạch huyết liên quan với kích thước u và thể lâm sàng u (P<0,05)

Bảng 3.24. Biểu chứng da cấp tính do xạ trị hỗ trợ

Biểu chứng da cấp tính do xạ trị (theo ROTG 4.0)	Số BN	Tỉ lệ %
Độ 0 (không thay đổi màu sắc da)	10	7,1
Độ 1 (ban đỏ mờ, rụng lông, tróc vảy khô, giảm mồ hôi)	84	59,2
Độ 2 (Ban đỏ rõ, da ướt rải rác, phù thũng vừa phải)	38	26,7
Độ 3 (Tróc vảy ướt, phù thũng thành hốc)	9	6,3
Độ 4 (Loét, chảy máu, hoại tử)	1	0,7
Tổng	142	100,0

Nhận xét

- Đa số gặp biểu chứng cấp tính độ 1 (59,2%), độ 2 (26,1), hiếm gặp biểu chứng độ 3 (6,4%) và độ 4 (0,7%)

Bảng 3.25. Biến chứng vết mổ do xạ trị

<i>Biến chứng vết mổ do xạ trị</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tỉ lệ %</i>
Hở vết mổ	9/142	6.3
Nhiễm trùng vết mổ	6/142	4.2
Vết mổ lâu liền	7/142	4,9
Tụ dịch vết mổ	8/142	5,6

Nhận xét

- Các biến chứng vết mổ do tia xạ ít gặp chiếm tỷ lệ thấp. Hở vết mổ 6.3%, nhiễm trùng vết mổ 4,2%, vết mổ lâu liền 4,9% và tụ dịch vết mổ 5,6%.

Bảng 3.26. Các biến chứng muộn do xạ trị

Các biến chứng muộn do xạ trị	Số BN	Tỉ lệ %
Biến chứng da	64/142	45.1
Độ 1 (Teo nhẹ, thay đổi sắc tố, rụng lông ít)	53	37,4
Độ 2 (Teo thành mỏng, giãn mạch vừa, rụng hết lông)	7	4,9
Độ 3 (Teo đáng kể, giãn mạch nặng)	3	2,1
Độ 4 (Loét)	1	0,7
Hạn chế vận động khớp	11/142	7,8
Độ 1 (Cứng khớp nhẹ, mất biên độ vận động nhẹ)	9	6,4
Độ 2 (Cứng khớp trung bình, đau, mất biên độ vận động)	2	1,4
Độ 3 (Cứng khớp nặng, đau, mất biên độ vận động)	0	0
Độ 4 (Hoại tử, cố định khớp hoàn toàn)	0	0
Phù chi	26/142	18,3
Độ 1 (Nhẹ, nhưng rõ ràng, sưng)	24	16,9
Độ 2 (Trung bình)	2	1,4
Độ 3 (Sưng nặng đáng kể)	0	0
Độ 4 (Rất nặng, da sáng bóng, cứng có kèm theo nứt da hoặc không)	0	0

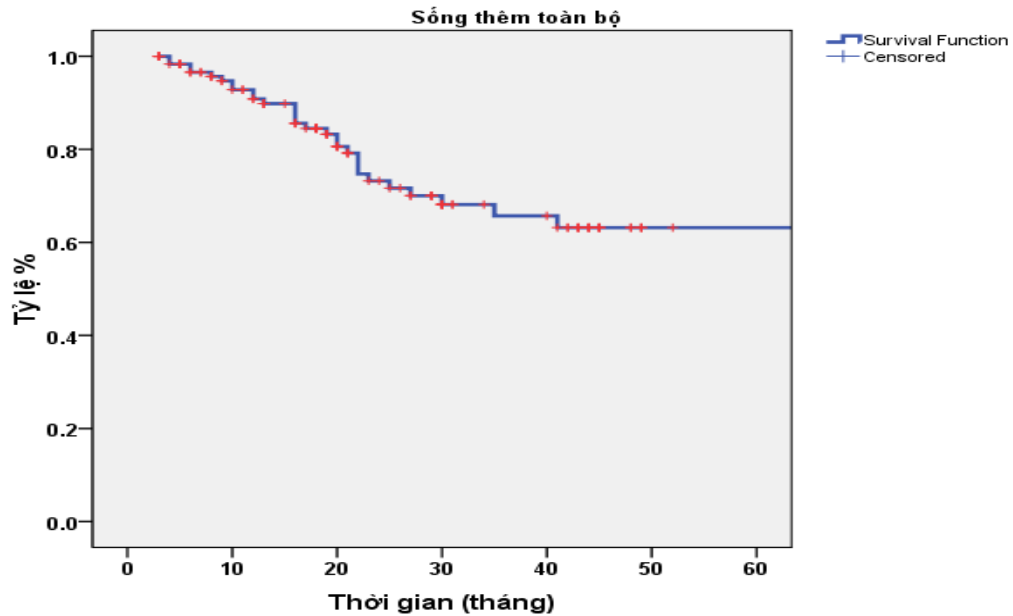
Nhận xét

- Biến chứng da chiếm tỷ lệ 45.1%, trong đó độ 1 chiếm đa số 37,4%
- Biến chứng hạn chế vận động khớp chiếm tỷ lệ thấp 7,8%, trong đó chủ yếu là cứng khớp độ 1 chiếm 6,3%.
- Biến chứng phù chi chiếm tỷ lệ 18,3%, trong đó biến chứng độ 1 chiếm đa số 16,9%.

3.2.3. Đặc điểm sống thêm và tái phát

3.2.3.1. Thời gian sống thêm và tái phát

* Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3.2. Kết quả sống thêm toàn bộ

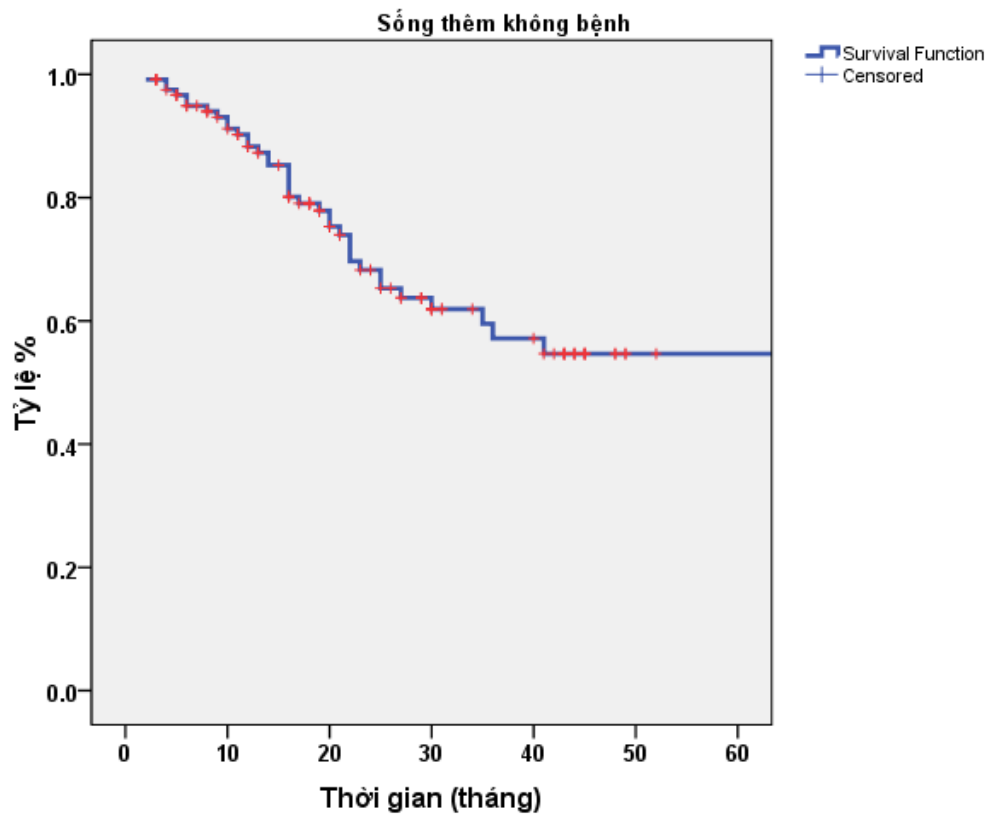
Bảng 3.27. Kết quả sống thêm toàn bộ

Sống thêm theo Kaplan - Meier	2 năm	3 năm	5 năm
Số tử vong tích lũy	26	32	35
Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	73,2 %	65,7 %	63,2%
Thời gian sống trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (tháng)	68,7 $\pm$ 4,4		

Nhận xét :

- Thời gian sống thêm trung bình $68,7 \pm 4,4$ tháng
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng là 73,2% ; 65,7% và 63,2%.

*** Thời gian sống thêm không bệnh**



Biểu đồ 3.3. Kết quả sống thêm không bệnh

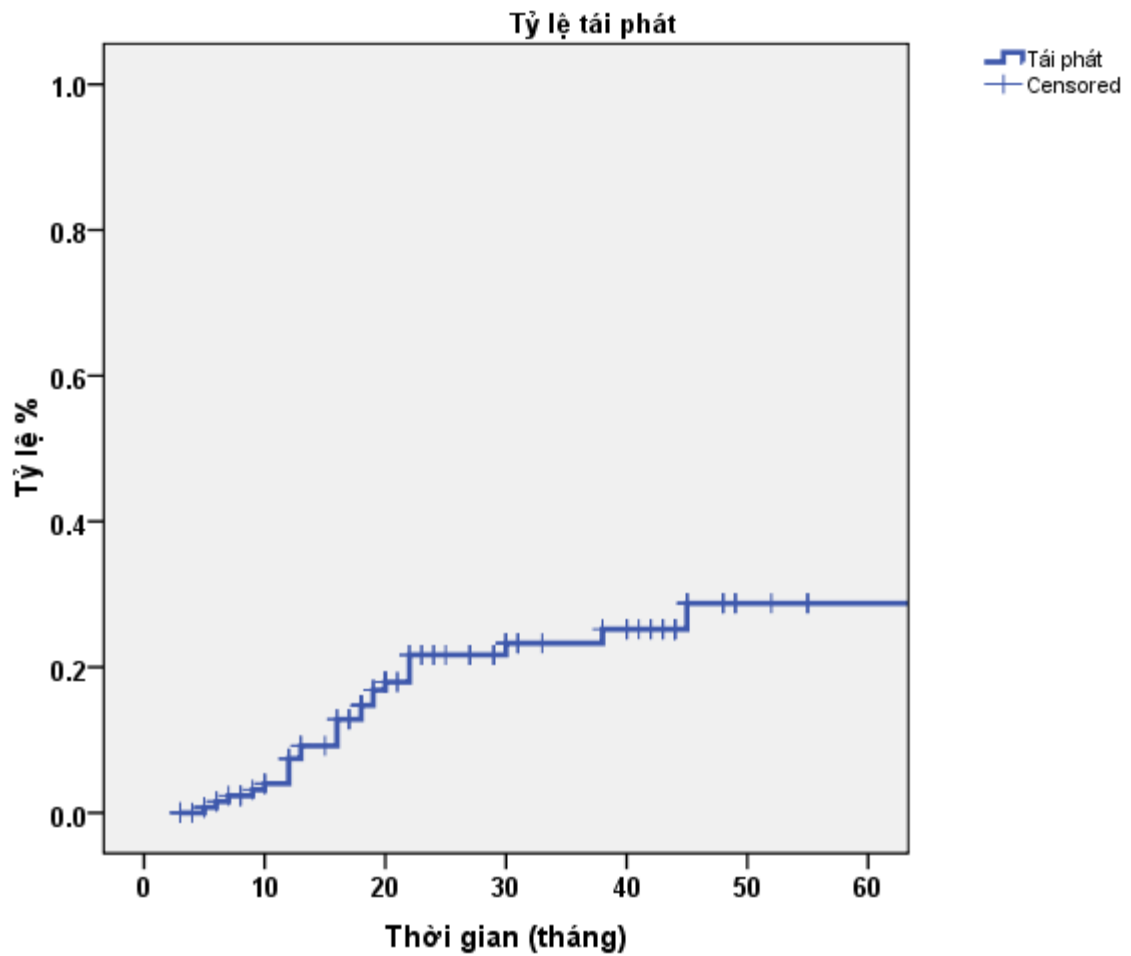
Bảng 3.28. Kết quả sống thêm không bệnh

<i>Sống thêm theo Kaplan - Meier</i>	<i>2 năm</i>	<i>3 năm</i>	<i>5 năm</i>
Số tái phát, di căn tích lũy	35	43	47
Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	68,3 %	57,2 %	54,7 %
Thời gian sống trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (tháng)	57,5 $\pm$ 4,3		

Nhận xét :

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình $57,5 \pm 4,3$ tháng
- Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 2 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng là 68,3% ; 57,2% và 54,7%.

*** Tỷ lệ tái phát**



Biểu đồ 3.4. Kết quả về tỷ lệ tái phát

Bảng 3.29. Kết quả về tỷ lệ tái phát

<i>Tái phát theo Kaplan - Meier</i>	<i>2 năm</i>	<i>3 năm</i>	<i>5 năm</i>
Số tái phát tích lũy	19	23	26
Tỷ lệ tái phát tích lũy (%)	21,7 %	23,3 %	28,8 %

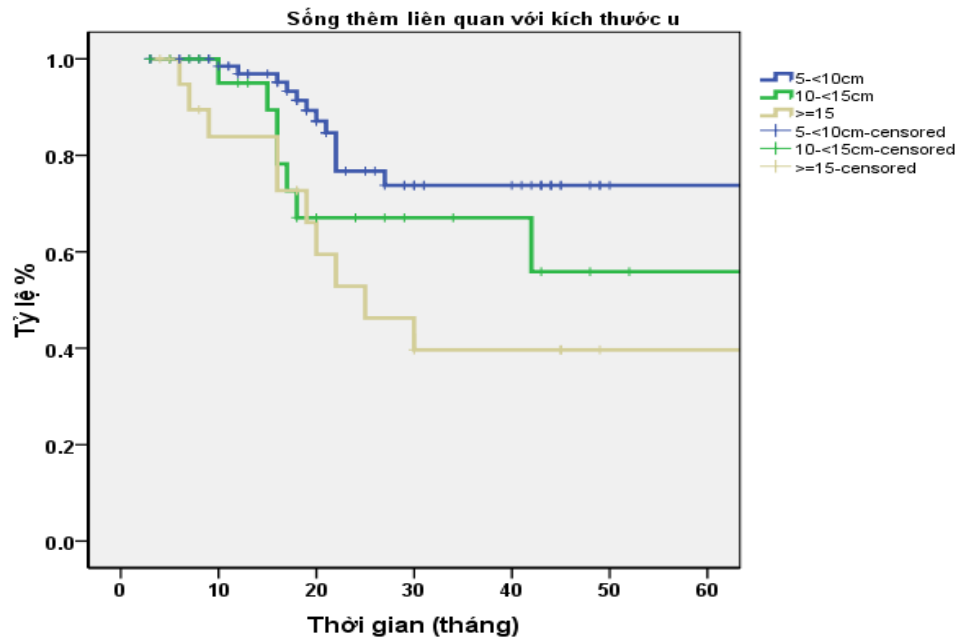
Nhận xét :

- Tỷ lệ tái phát sau 2 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng là 21,7% ; 23,3% và 28,8%.

3.2.3.2. Các yếu tố liên quan đến sống thêm và tỷ lệ tái phát

3.2.3.2.1. Sống thêm và tái phát theo kích thước u

* Sống thêm toàn bộ liên quan với kích thước u



Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ theo kích thước u

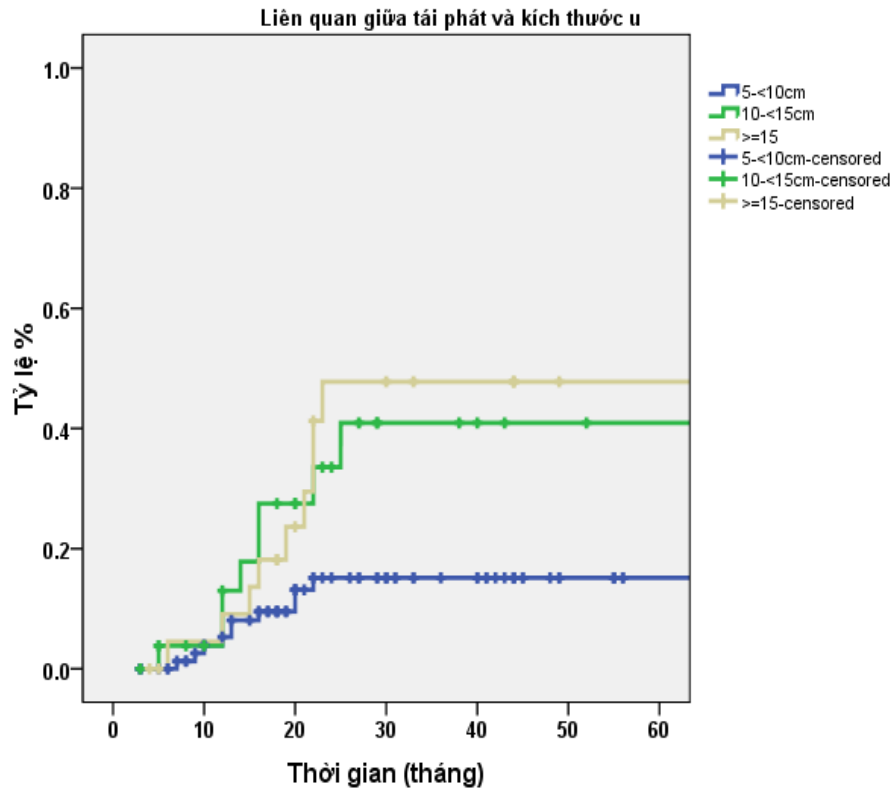
Bảng 3.30. Kết quả sống thêm toàn bộ theo kích thước u

Kích thước u	Số BN	Tử vong	Sống thêm 5 năm	χ^2 - p
5-<10cm	87	13	73,8%	$\chi^2 = 8,2$ P= 0,016
10-<15cm	27	10	55,9%	
≥ 15cm	28	12	39,7%	

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ nhóm u 5-<10cm, 10-<15cm và ≥ 15cm tương ứng là 73,8%, 55,9% và 39,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,016$.

*** Tái phát liên quan với kích thước u**



Biểu đồ 3.6. Tái phát liên quan với kích thước u

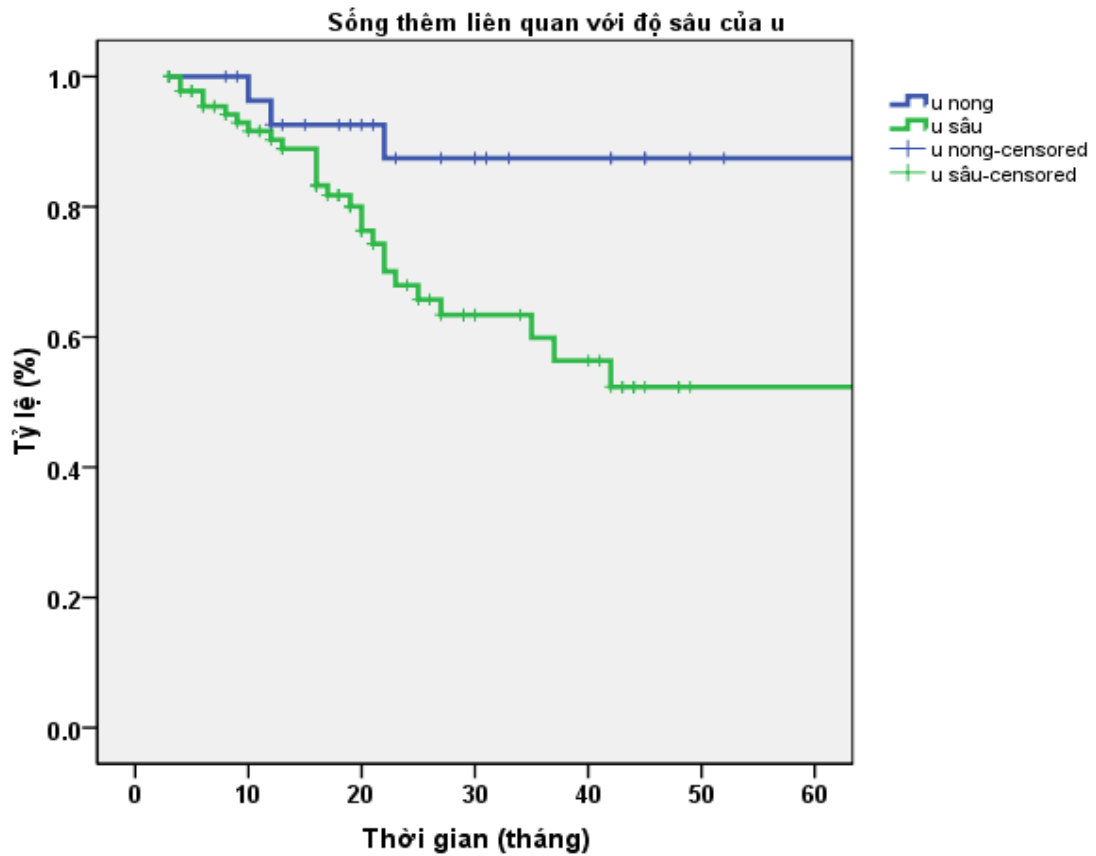
Bảng 3.31. Tái phát liên quan với kích thước u

<i>Kích thước u</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tái phát</i>	<i>Tỷ lệ tái phát 5 năm</i>	<i>χ^2- p</i>
5-<10cm	87	10	17,2%	$\chi^2 = 8,747$ P= 0,013
10-<15cm	27	7	39,1%	
≥ 15cm	28	9	47,8%	

- Sự khác biệt về tỷ tái phát giữa giữa nhóm u 5-<10cm, 10-<15cm và ≥ 15cm trong ứng là 17,2%, 39,1% và 47,8% có ý nghĩa thống kê với p=0,013

3.2.3.2.2. Sống thêm và tái phát liên quan với độ sâu của u

* Sống thêm theo độ sâu của u



Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo độ sâu của u

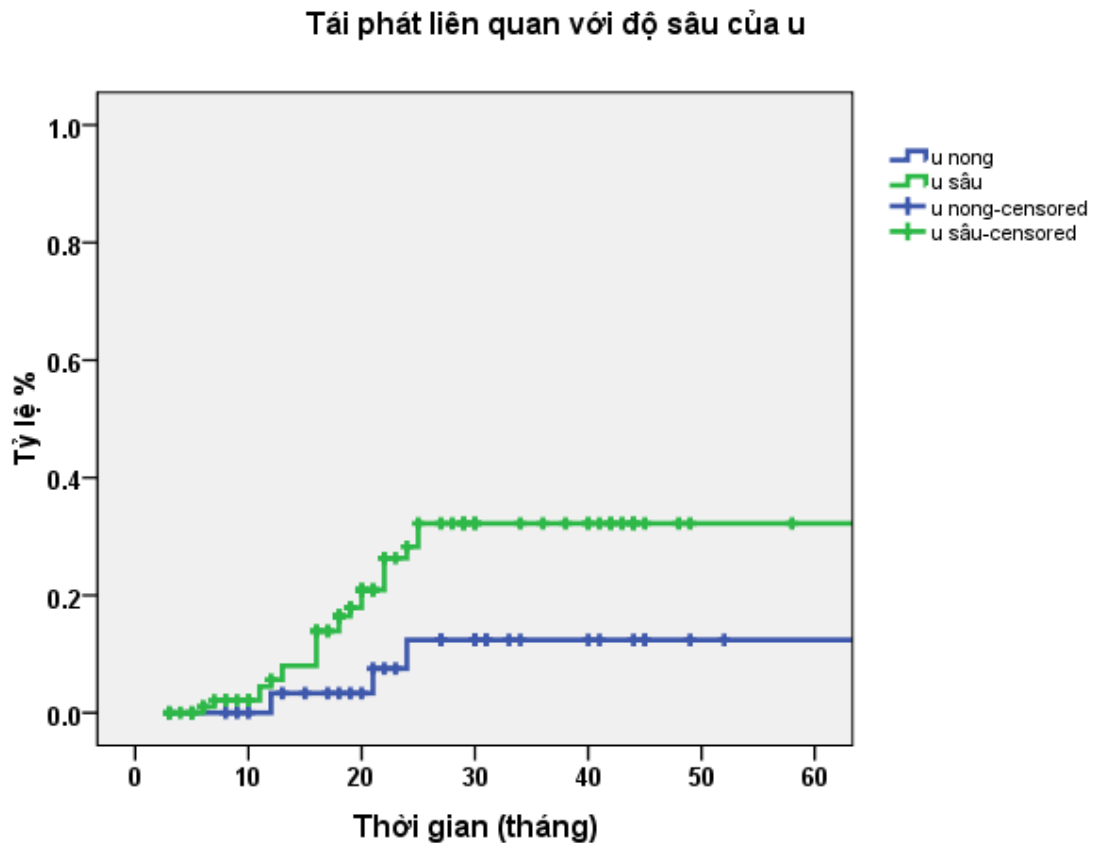
Bảng 3.32. Kết quả sống thêm toàn bộ theo độ sâu của u

Độ sâu của u	Số BN	Tử vong	Sống thêm 5 năm	χ^2- p
Thở u nông	39	4	87,4%	$\chi^2 = 5,485$
Thở u sâu	103	31	52,3%	P= 0,019

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ của thể u nông là 87,4%, của thể u sâu là 52,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,019$.

*** Tái phát liên quan với độ sâu của u**



Biểu đồ 3.8. Tái phát liên quan với độ sâu của u

Bảng 3.33. Kết quả tái phát theo độ sâu của u

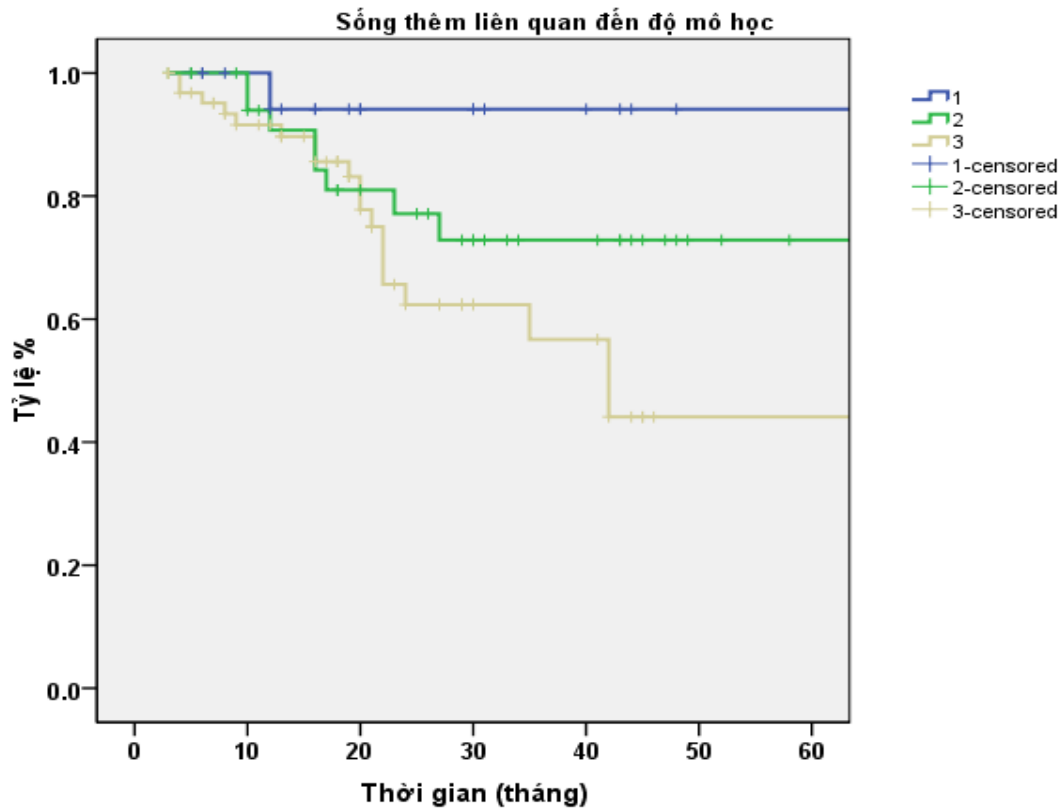
<i>Độ sâu của u</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tái phát</i>	<i>Tái phát 5 năm</i>	<i>χ^2- p</i>
Thể u nông	39	3	12,4%	$\chi^2 = 3,890$
Thể u sâu	103	23	32,2%	P= 0,039

Nhận xét:

- Tỷ lệ tái phát 5 năm của thể u nông là 12,4%, của thể u sâu là 32,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,039$.

3.2.3.2.3. Sống thêm và tái phát liên quan với độ mô học

* Sống thêm liên quan đến độ mô học



Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ liên quan với độ mô học

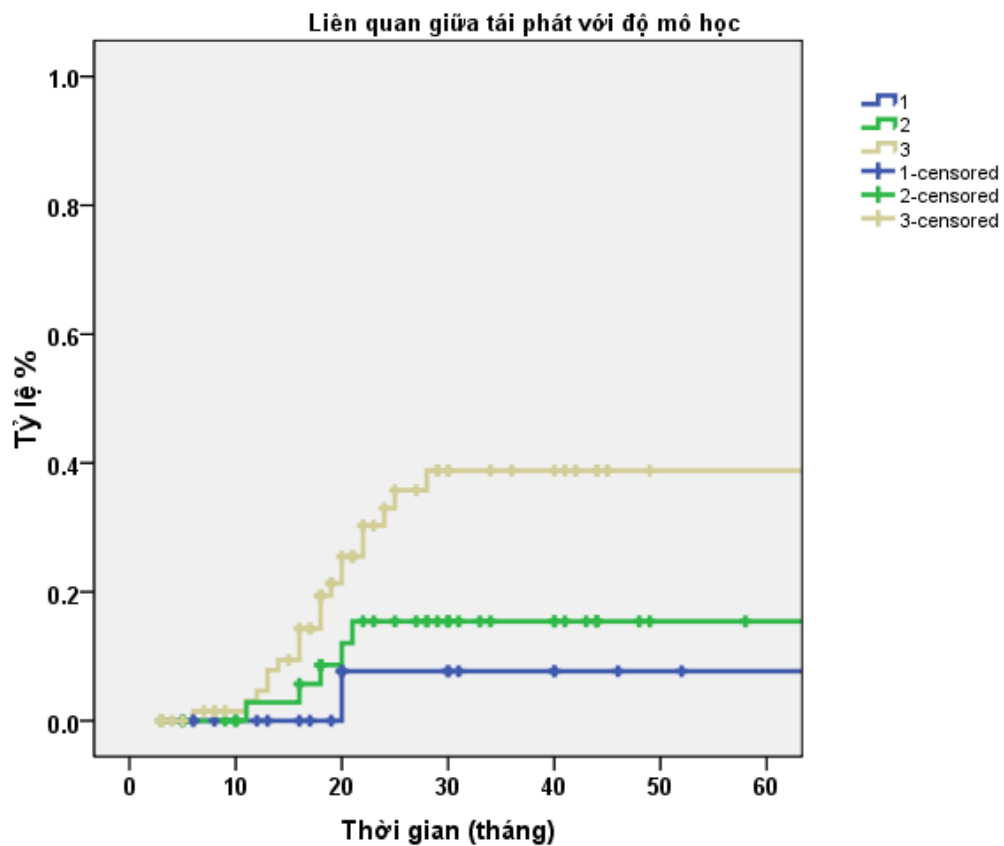
Bảng 3.34. Kết quả sống thêm toàn bộ theo độ mô học

Độ mô học	Số BN	Tử vong	Sống thêm 5 năm	χ^2 - p
Độ 1	22	2	94,1%	$\chi^2 = 16,93$ P= 0,0092
Độ 2	46	10	72,8%	
Độ 3	74	23	44,1%	

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ với độ mô học 1 là 94,1%, độ mô học 2 là 72,8%, độ mô học 3 là 44,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,0092$.

*** Tái phát liên quan với độ mô học**



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ tái phát liên quan với độ mô học

Bảng 3.35. Liên quan giữa tỷ lệ tái phát với độ mô học

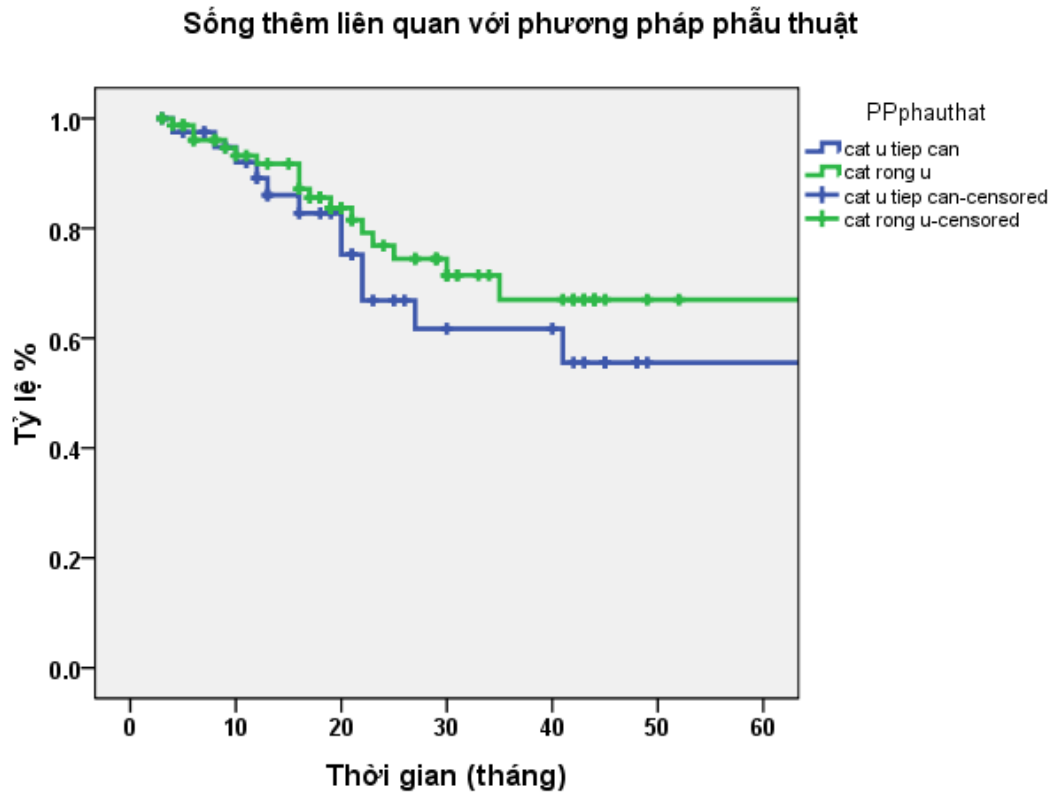
<i>Độ mô học</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tái phát</i>	<i>Tái phát 5 năm</i>	<i>χ^2- p</i>
Độ 1	22	2	7,7%	$\chi^2 = 7,649$
Độ 2	46	6	15,4%	P= 0,022
Độ 3	74	18	38,8%	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tái phát 5 năm với độ mô học 1 là 7,7%, độ mô học 2 là 15,4%, độ mô học 3 là 38,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,022$.

3.2.3.2.4. Sống thêm và tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật

* Sống thêm liên quan với phương pháp phẫu thuật



Biểu đồ 3.11. Sống thêm toàn bộ liên quan với phương pháp phẫu thuật

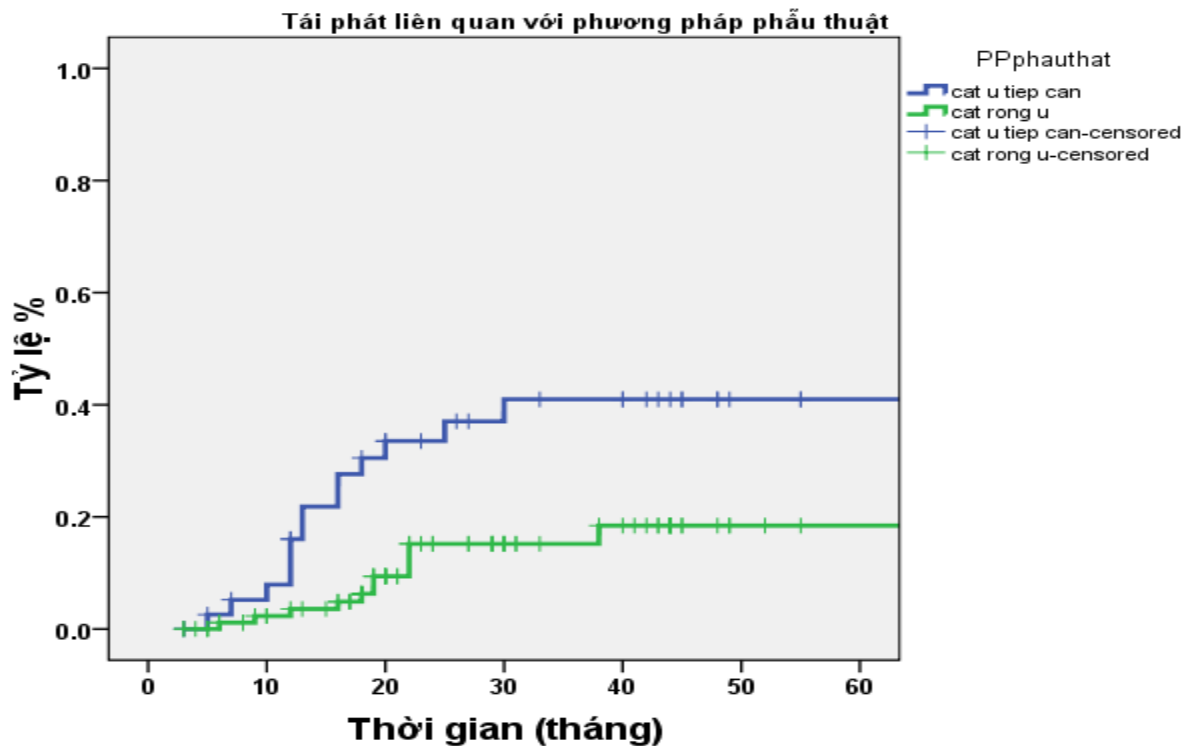
Bảng 3.36. Kết quả sống thêm toàn bộ theo phương pháp phẫu thuật

<i>Phương pháp PT</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tử vong</i>	<i>Sống thêm 5 năm</i>	<i>χ^2- p</i>
Cắt u diện cắt <1cm	67	21	55,5 %	$\chi^2 = 1,858$
Cắt rộng u diện cắt $\geq$ 1cm	75	14	67 %	P= 0,154

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ với phương pháp cắt rộng u diện cắt $\geq$ 1cm là 67%, phương pháp cắt u diện cắt <1cm là 55,5%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,154.

*** Tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật**



Biểu đồ 3.12. Tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật

Bảng 3.37. Tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật

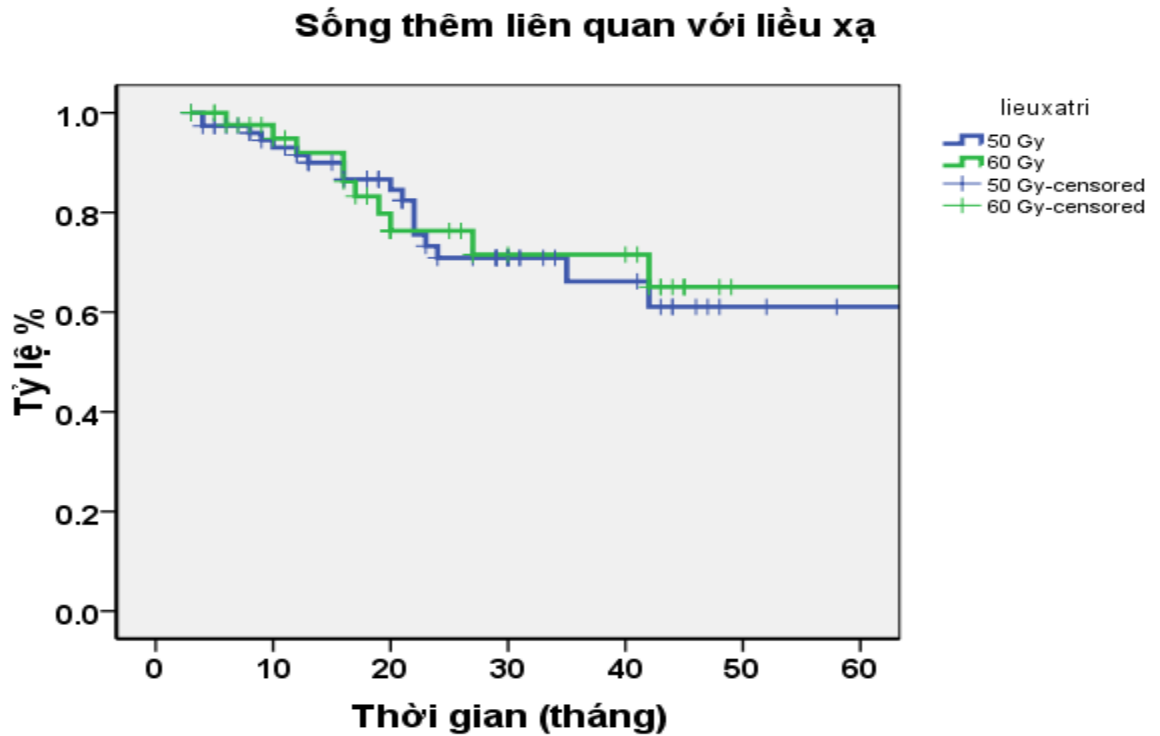
Phương pháp PT	Số BN	Tái phát	Tỷ lệ tái phát %	χ^2 - p
Cắt u tiếp cận	67	17	40,9%	$\chi^2 = 8,666$ P= 0,003
Cắt rộng u	75	9	18,4%	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tái phát 5 năm với phương pháp cắt rộng u là 18,4%, phương pháp cắt u tiếp cận là 40,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$.

3.2.3.2.5. Sống thêm và tái phát liên quan với liều xạ

* Sống thêm liên quan với liều xạ



Biểu đồ 3.13. Sống thêm toàn bộ liên quan với liều xạ

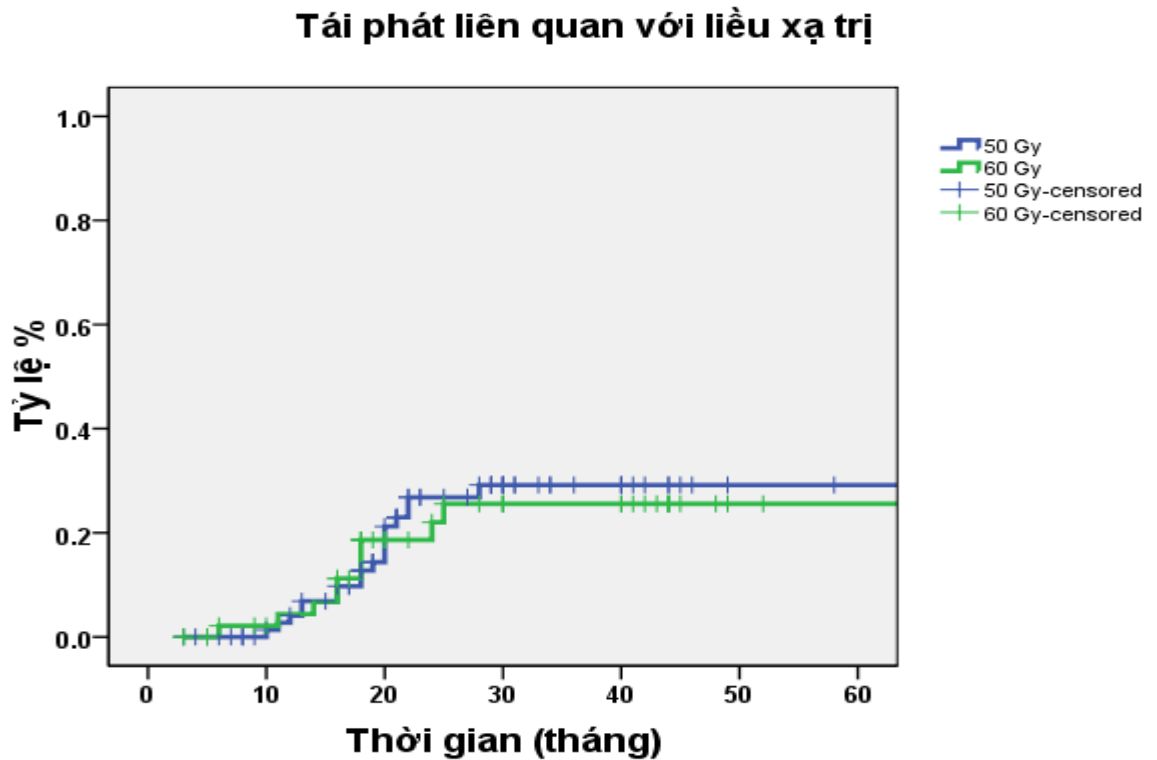
Bảng 3.38. Kết quả sống thêm toàn bộ theo liều xạ

<i>Liều xạ</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tử vong</i>	<i>Sống thêm 5 năm</i>	<i>χ^2- p</i>
50 Gy	89	23	61,1 %	$\chi^2 = 0,530$
60 Gy	53	12	65,0%	P= 0,418

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của liều xạ trị 50 Gy là 61,1%, liều xạ trị 60 Gy là 65,0%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,418$.

*** Tái phát liên quan với liều xạ**



Biểu đồ 3.14. Tái phát liên quan với liều xạ

Bảng 3.39. Tái phát liên quan với liều xạ

<i>Liều xạ trị</i>	<i>Số BN</i>	<i>Tái phát</i>	<i>Tỷ lệ tái phát %</i>	<i>χ^2- p</i>
50 Gy	89	17	29,2%	$\chi^2 = 0,831$ P= 0,362
60 Gy	53	9	26,4%	

Nhận xét:

- Tỷ lệ tái phát 5 năm với liều xạ 50Gy là 29,2%, liều xạ 60 Gy là 26,4%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,362$.

3.2.3.3.6. Một số yếu tố khác khác liên quan đến sống thêm và tái phát

Bảng 3.40. Một số yếu tố khác khác liên quan đến sống thêm và tái phát

Các yếu tố		Sống thêm toàn bộ 5 năm	P	Tái phát 5 năm	P
Tuổi	≤ 50	66,9 %	P= 0,646	31,4 %	P= 0,817
	> 50	59,4 %		27,5 %	
Giới	Nam	62,9 %	P = 0,537	30,2 %	P=0,613
	Nữ	64,2 %		26,9%	
Vị trí u	Chi trên	68,6%	P=0,977	32,7%	P=0,306
	Chi dưới	63,0%		23,1%	

Nhận xét:

Phân tích một số yếu tố liên quan đến sống thêm và tái phát. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ tái phát không liên quan với các yếu tố tuổi, giới và vị trí u, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.3.2.7. Sống thêm liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến.

Sử dụng phương trình hồi quy Cox, phân tích sống thêm liên quan với một số yếu tố tiên lượng.

Bảng 3.41. Các biến có giá trị dự báo nguy cơ tử vong

Yếu tố	Hệ số B	Sai số chuẩn	P	Độ tin cậy (95% CI)	Tỷ suất chênh
Tuổi	0.312	0.363	0.672	0.677-1.953	1.241
Vị trí u	- 0.468	0.384	0.173	0,241- 1,352	0,642
Kích thước u	1,643	0,841	0,002	1,113-1,521	1,265
Độ sâu của u	0,531	0,252	0,016	1,122-1,923	1,471
Độ mô học	0,912	0,431	0,009	1,213-5,691	1,265
Phương pháp PT	-2.036	0.946	0.073	0.267-1.025	0.547
Liều xạ (50Gy và 60 Gy)	0.413	0.481	0.131	0.632- 3.274	1.712

Nhận xét:

Khi phân tích đa biến thì các yếu tố kích thước u, độ sâu của u, độ mô học là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng thời gian sống thêm ($p < 0,05$).

- Các nhóm kích thước u có tỷ xuất nguy cơ 1,265; khoảng tin cậy 95% là 1,113-1,521; $p=0,002$.
- Các nhóm bệnh nhân theo độ nông sâu của u có tỷ xuất nguy cơ 1,471; khoảng tin cậy 1.122-1,923; $p=0,016$.
- Các nhóm bệnh nhân có độ mô học biệt hóa khác nhau có tỷ suất nguy cơ 2,613; khoảng tin cậy 95% là 1,213-5,691; $p=0,009$.

3.2.3.2.8. Tái phát liên quan đến các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến

Sử dụng phương trình hồi quy Cox, phân tích tái phát liên quan với một số yếu tố tiên lượng

Bảng 3.42. Các biến có giá trị dự báo nguy cơ tái phát

Yếu tố	Hệ số B	Sai số chuẩn	P	Độ tin cậy (95%CI)	Tỷ suất chênh
Tuổi	- 1,362	0.531	0.962	0.527-1.842	0,952
Vị trí u	- 0.745	0.271	0.367	0,496- 1,742	0,962
Kích thước u	0,973	0,792	0,0078	1,815-2,962	2,524
Độ sâu của u	0,627	0,543	0,0231	1,328-2,435	1,721
Độ mô học	1,842	0,947	0,0026	1,768-4,941	3,146
Phương pháp PT	1,214	0.504	0,0013	1,248-2,583	1,863
Liều xạ (50Gy và 60 Gy)	0.614	0.521	0.082	0.392- 2.164	1.431

Nhận xét:Các yếu tố kích thước u, độ sâu của u, độ mô học, phương pháp PT là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát ($p < 0,05$).

- Các nhóm kích thước u có tỷ suất nguy cơ 2,524; khoảng tin cậy 95% là 1,815-2,962; $p = 0,0078$.
- Các nhóm bệnh nhân theo độ nông sâu của u có tỷ suất nguy cơ 1,721; khoảng tin cậy 95% là 1,328-2,435; $p = 0,0231$.
- Các nhóm bệnh nhân có độ mô học biệt hóa khác nhau có tỷ suất nguy cơ 3,146; khoảng tin cậy 95% là 1,768-4,941; $p = 0,0026$.
- Các nhóm bệnh nhân có phương pháp PT cắt rộng u và cắt u tiếp cận có tỷ suất nguy cơ 1,863; khoảng tin cậy 95% là 1,248-2,583; $p = 0,0013$.

CHƯƠNG IV: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.1. Tuổi, giới

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi đã lựa chọn được 142 bệnh nhân UTPM chỉ có u kích thước $\geq 5\text{cm}$ (T2), chưa di căn xa. Các bệnh nhân sau khi được PT cắt rộng u bảo tồn chi, được xạ trị sau mổ.

Nghiên cứu ở biểu đồ 3.1 trang 59 cho thấy tuổi mắc thấp nhất là 13, cao nhất 85, tuổi trung bình 50.37 ± 16.68 . Tỷ lệ mắc bệnh phân bố ở mọi lứa tuổi, nhóm 51-60 có tỷ lệ mắc cao nhất là 24.6%. Độ tuổi hay gặp nhất là nhóm từ 40-69 chiếm tỷ lệ 43.7%. Tuy nhiên bệnh cũng gặp khá đồng đều ở các nhóm tuổi, không có sự chênh lệch nhau nhiều. Về giới tính số lượng bệnh nhân nam là 76 (53.5%) và nữ là 66 (46.4%); tỷ lệ nam/nữ: $76/66 = 1.15$.

Các nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng như trên thế giới cũng cho thấy bệnh gặp ở mọi lứa tuổi. Nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình ghi nhận tại bệnh viện K từ năm 1992-1997 có 372 trường hợp UTPM, phân bố đều ở các lứa tuổi, không tập trung ở nhóm tuổi nhất định nào, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ (tỷ lệ nam/nữ là 1,07) [32]. Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn (2007) trên 95 BN UTPM vùng thân mình cũng cho thấy bệnh phân bố đều ở các lứa tuổi, tuổi trung bình là 47 tuổi, thấp nhất 13 (tuổi), lớn nhất 82 (tuổi). Nhóm tuổi hay gặp là (41-50) tuổi, có 24 trường hợp, chiếm tỷ lệ 25,3%, tiếp đến nhóm (61-70) tuổi, chiếm tỷ lệ 20,0%, nhóm dưới 20 tuổi và trên 70 tuổi ít gặp (4,2% và 5,3%), nam có 58 trường hợp, chiếm tỷ lệ 61,1%, nữ có 37 trường hợp, chiếm tỷ lệ 38,9%. Tỷ lệ nam/nữ là 1,57 [37].

Nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới cũng cho thấy bệnh phân bố đều các lứa tuổi, và cân bằng giữa 2 giới. Nghiên cứu của Habib Reshadi (2014) về đặc điểm lâm sàng UTPM chỉ trên 308 bệnh nhân cho thấy, tuổi trung bình là 48 tuổi, lứa tuổi chiếm tỷ lệ cao là 30-39: 58 (19%), 40-49: 55

(18%) và 50-59: 50 (16%). Có 143 (45%) nam, 175 (55%) nữ, tỷ lệ nam/nữ 143/175: 0.82 [43]. Nghiên cứu của Seungcheol Kang và CS (2015) về ung thư phần mềm chi tại Hàn Quốc trong 3 năm từ 2009 đến 2011 có 1144 bệnh nhân UTPM chi cho thấy bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, tuổi 50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất 235/1144 (20.5%), tỷ lệ nam/nữ 624/520 là 1.2 [5].

Như vậy UTPM chi phân bố ở mọi lứa tuổi và tỷ lệ 2 giới tương đương nhau.

4.1.2. Thời gian diễn biến bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả của bảng 3.1 cho thấy có 16.2% bệnh diễn biến dưới 3 tháng, 29.6% bệnh diễn biến 3- 6 tháng, 35,1% bệnh diễn biến 6 tháng đến 1 năm và 19.1% bệnh diễn biến trên 1 năm. Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân phát hiện khối u đến lúc nhập viện từ 6 tháng đến 1 năm chiếm tỷ lệ cao nhất, làm cho khối u phát triển to lên, chèn ép, nguy cơ xâm lấn xương, thần kinh mạch máu tăng lên ảnh hưởng đến khả năng phẫu thuật bảo tồn chi cũng như khả năng tái phát sau phẫu thuật.

Thời gian diễn biến bệnh là thời gian từ lúc bệnh nhân phát hiện có khối u đến khi bệnh nhân nhập viện điều trị. Tại bệnh viện K chúng tôi thấy nhiều bệnh nhân đến viện khi phát hiện ra khối u một thời gian khá lâu, làm kích thích khối u lớn ảnh hưởng đến kết quả điều trị, hoặc có nhiều bệnh nhân được phẫu thuật không triệt để tại những cơ sở không phải chuyên ngành ung thư làm bệnh tái phát nhanh. Nghiên cứu của Lawrence và CS cho thấy khoảng 50% bệnh nhân UTPM nhập viện sau khi phát hiện khối u khoảng 4 tháng và 20% bệnh nhân đến viện khi phát hiện được khối u trên 6 tháng [47].

4.1.3. Các triệu chứng lâm sàng khối u

Kết quả nghiên cứu của bảng 3.2 cho thấy, về triệu chứng khối u phần lớn bệnh nhân có triệu chứng nổi u (92.3%), tiếp đến là triệu chứng đau tại u (26.1%), triệu chứng chảy máu tại u hiếm gặp (4,2%). Đặc điểm da trên u chỉ

biểu hiện khi u nằm ở nông hoặc khối u lớn phát triển xâm nhiễm da da, trong nghiên cứu của chúng tôi có 79,2% da trên u bình thường, 12,9% thâm nhiễm da và 7,9% có phá vỡ da. Các triệu chứng toàn thân hiếm gặp, gầy sút cân 3,6%, sốt 2,1%.

Triệu chứng lâm sàng của UTPM chi đa phần là phát hiện khối u, những khối u ở nông ngay dưới da dễ phát hiện, thường phát hiện khi khối u còn nhỏ, những khối u ở sâu nằm trong cân, cơ khó phát hiện, thường phát hiện khi khối u đã lớn hoặc đôi khi bệnh nhân có dấu hiệu đau đi khám phát hiện có khối u. Nhiều khối u phát triển xâm lấn trên bề mặt da phá vỡ da gây chảy máu. Nghiên cứu của Gronchi và CS (2011) trên 1094 bệnh nhân ung thư phần mềm chi có 87,4 % bệnh nhân đến viện với triệu chứng nổi u, 51,8% có triệu chứng nổi u kèm theo đau [46].

Về độ di động u theo bảng 3.2 có 31.2% khối u di động dễ, 57.1% khối u di động hạn chế và 11.7% khối u cố định. Những khối u di động hạn chế hoặc cố định thường u ở sâu. Nguyễn Thị Hải Anh năm 2007 tổng kết trên 65 trường hợp UTPM chi cho thấy 62.2% khối u di động dễ [36]. U di động dễ thường là những u kích thước còn nhỏ, phát triển chậm, độ ác tính thấp.

4.1.4. Vị trí khối u

Kết quả ở bảng 3.3 cho thấy đa số khối u gặp ở chi dưới 108 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 76,1%, trong đó vị trí đùi gặp tỷ lệ cao nhất chiếm 59,2%, cẳng chân chiếm 12,7% và bàn chân chiếm tỷ lệ thấp 4,2%. Khối u chi trên gặp ít hơn 34 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 23,9%, trong đó vị trí cánh tay chiếm 15,5%, cẳng tay chiếm 4,9% và bàn tay chiếm 3,5%.

Nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy u ở vị trí chi dưới chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với chi trên và vị trí đùi chiếm đa số. Nghiên cứu của Roi Dagan và CS năm 2012 trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi tại đại

học Florida cho thấy u vị trí đùi có 222 bệnh nhân chiếm 70%, u ở vị trí cánh tay có 51 bệnh nhân chiếm 16,1%, u ở cẳng bàn tay có 18 bệnh nhân chiếm 5,7% và u ở cẳng bàn chân có 26 bệnh nhân chiếm 8,2% [86]. Nghiên cứu của tác giả Joke M và cộng sự năm 2013 trên 338 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi kèm theo tia xạ hậu phẫu tại trung tâm y khoa đại học Leiden, Hà Lan cho thấy khối u ở chi dưới chiếm đa số với tỷ lệ 75,4% và khối u vị trí chi trên chỉ chiếm 24,6% [97]. Nghiên cứu của tác giả Jeffrey S. Kneisl và cộng sự năm 2017 trên 162 bệnh nhân ung thư phần mềm chi điều trị từ năm 1992 đến năm 2010 cho thấy u ở chi trên có 37 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 22,8%, u ở chi dưới có 125 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 77,2% [89].

Như vậy ung thư phần mềm chi gặp ở nhiều vị trí tuy nhiên u ở chi dưới chiếm đa số và phần lớn gặp ở vị trí đùi. Khối u vị trí đùi và cánh tay thường thuận lợi cho phẫu thuật bảo tồn cắt rộng khối u hơn vị trí khác do đùi và cánh tay nhiều tổ chức cơ, dễ dàng khâu khếp tổ chức cân cơ và da. Khối u bàn chân bàn tay khả năng phẫu thuật cắt rộng khối u khó hơn do ít tổ chức cơ và thường kết hợp tạo hình sau phẫu thuật cắt khối u. Vị trí khối u cũng là yếu tố tiên lượng cho phẫu thuật bảo tồn chi, những khối u nằm gần các bó mạch thần kinh hoặc khối u ở sâu thì không thuận lợi cho phẫu thuật cắt rộng u do phải bảo tồn các bó mạch và thần kinh đó, hoặc những khối u nằm sâu, sát xương cũng không thuận lợi cho phẫu thuật bảo tồn cắt rộng khối u. Ngược lại những khối u ở nông hoặc nằm xa các bó mạch thần kinh thì thuận lợi cho phẫu thuật cắt rộng u mặc dù khối u có thể có kích thước lớn.

4.1.5. Kích thước khối u

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy đa số bệnh nhân đến viện với khối u kích thước 5-<10cm có 87 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 61,3%, tiếp đến khối u kích thước 10-<15cm có 27 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 19,1%, khối u kích thước lớn 15-

<20cm có 15 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 10,5%, đặc biệt có 13 bệnh nhân có u kích thước ≥ 20 cm chiếm tỷ lệ 9,1%.

Nghiên cứu của tác giả A. Gronchi và CS năm 2011 trên 911 bệnh nhân ung thư phần mềm chi tại viện ung thư quốc gia Milan, Italy cho thấy bệnh nhân đến viện với kích thước u trung bình là 6cm, kích thước u là một yếu tố tiên lượng đến sống thêm sau điều trị [88]. Nghiên cứu của tác giả Joke M và cộng sự năm 2013 trên 338 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi kèm theo tia xạ hậu phẫu tại trung tâm y khoa đại học Leiden, Hà Lan cho kết quả khối u kích thước ≤ 5 cm chiếm 39%, khối u kích thước $>5 - 10$ cm chiếm tỷ lệ 36,4% và u kích thước > 10 cm chiếm tỷ lệ 24,6% [97].

Kích thước khối u là một yếu tố tiên lượng, khối u kích thước càng lớn tiên lượng càng xấu, do khối u lớn phát triển xâm lấn phần mềm xung quanh dính hoặc xâm lấn các bó mạch, thần kinh, xương làm hạn chế khả năng cắt rộng khối u. Trên thực tế lâm sàng chúng tôi gặp nhiều bệnh nhân đến viện trong tình trạng khối u kích thước đã lớn, hoặc đã phẫu thuật không bài bản theo nguyên tắc ở những cơ sở không phải chuyên ngành ung thư, khối u tái phát sớm sau phẫu thuật làm hạn chế khả năng phẫu thuật bảo tồn chi. Ung thư phần mềm ít gây đau làm bệnh nhân ít chú ý, khi khối u lớn chèn ép mô xung quanh khối u mới gây đau. Hơn nữa nhiều khối u nằm ở sâu khó phát hiện khi khối u còn bé, khi khối u phát triển to hơn làm bệnh nhân mới chú ý. Đó là những lí do nhiều bệnh nhân đến viện khi khối u kích thước đã lớn ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật bảo tồn chi. Nhiều khối u lớn xâm nhiễm trên da vỡ loét gây viêm, những khối u phát triển lớn thường có chảy máu và hoại tử bên trong đó là những yếu tố làm khối u tiến triển nhanh hơn.

4.1.6. Đặc tính khối u trên phim chụp MRI

Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân được chẩn đoán UTPM chỉ được chỉ định chụp MRI 1.5 Tesla trước phẫu thuật để xác định vị trí, kích thước khối u, liên quan của khối u với các cấu trúc giải phẫu xung quanh (cơ, xương, bó mạch, thần kinh...). Trên phim MRI đánh giá đặc tính khối u, hoại tử u, tính chất bờ khối u. Theo bảng 3.5 cho kết quả về cường độ tín hiệu không đồng nhất chiếm tỷ lệ 84,5%, cường độ tín hiệu đồng nhất chiếm tỷ lệ 15,5%, về tính chất bờ khối u đa số bờ khối u không đều chiếm tỷ lệ 71,1%, bờ khối u đều chiếm tỷ lệ thấp 28,9%.

Nghiên cứu của W J Chung và CS (2012) về đặc tính của khối u về kích thước vị trí (nông, sâu) và cường độ tín hiệu trên phim MRI của 266 khối u phần mềm trong đó có 102 khối u ác tính cho thấy có 13 bệnh nhân có cường độ tín hiệu đồng nhất, chiếm tỷ lệ 12,7% và có 89 bệnh nhân có cường độ tín hiệu không đồng nhất, chiếm tỷ lệ 87,3% [90], kết quả nghiên cứu của tác giả cũng cho thấy phối hợp các đặc tính về kích thước, vị trí (u nông, sâu) và cường độ tín hiệu có giá trị cao chẩn đoán khối u ác tính với độ nhạy là 64%, độ đặc hiệu là 85%, giá trị dự báo dương tính là 72%, giá trị dự báo âm tính là 59% và độ chính xác là 77%. Tác giả cũng kết luận dựa vào 3 đặc tính kích thước, vị trí (u nông, sâu) và cường độ tín hiệu sẽ là một tham chiếu để phân biệt giữa các khối u mô mềm lành tính và ác tính. Nghiên cứu của Jong Woong Park và CS về đặc tính bờ khối u trên phim MRI ở 144 bệnh nhân UTPM chỉ cho thấy khối u có bờ đều trên MRI chiếm tỷ lệ 28,2% và khối u có bờ không đều trên phim MRI chiếm tỷ lệ 71,8% [94].

Như vậy những khối u ác tính có xu hướng bờ khối u không đều, tín hiệu không đồng nhất trên phim chụp MRI. Đặc tính trên phim chụp cộng hưởng từ gợi ý tính chất ác tính, lành tính của khối u.

4.1.7. Mức độ hoại tử u

Mức độ hoại tử khối u đánh giá dựa trên phim MRI và tổn thương đại thể cắt ra sau phẫu thuật cắt rộng khối u. Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả của bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ không có hoại tử có 43 bệnh nhân chiếm 30,2%, hoại tử < 50% có 58 bệnh nhân chiếm 40,9%, hoại tử $\geq$ 50% có 41 bệnh nhân chiếm 28,9%.

Khối ung thư phần mềm khi phát triển to lên về kích thước làm cho khối u có những vùng thiếu máu gây ra hoại tử khối u bên trong, khối u phát triển nhanh về kích thước làm cho mạch máu bên trong khối u không tăng sinh kịp để nuôi dưỡng gây thiếu máu cục bộ. Nghiên cứu của Eduardo N. Novais và CS năm 2010 trên 248 bệnh nhân UTPM chỉ có độ mô học trung bình hoặc cao được phẫu thuật, đánh giá mức độ hoại tử kết quả cho thấy có 25 bệnh nhân (10,1%) không có hoại tử, có 113 bệnh nhân (45,6%) có tỷ lệ hoại tử $\geq$ 90%, hoại tử 0-49% có 45 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 18,1%, còn hoại tử 50%-89% có 65 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 26,2% [106]. So với nghiên cứu của chúng tôi, mức độ hoại tử cao hơn do nghiên cứu của Eduardo N. Novais trên những bệnh nhân có độ mô học cao hoặc trung bình, những nhóm khối u này tiến triển nhanh hơn, làm cho mức độ hoại tử cao hơn, trong khi nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên cả những bệnh nhân có độ mô học thấp.

4.1.8. Thể lâm sàng khối u

Phân loại thể lâm sàng khối ung thư phần mềm chia thành thể u nông và thể u sâu. Đánh giá thể lâm sàng dựa trên phim MRI, khối u nông là những khối u nằm ngay dưới da phía trên cân nông, khối u thể sâu gồm những khối u nằm phía dưới cân nông. Những khối u ở sâu thường nằm trong các khối cơ khó phát hiện, thường làm bệnh nhân không để ý, khi phát hiện được khối u thì khối u thường kích thước lớn. Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết

quả của bảng 3.7 cho thấy khối u nông có 39 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 27,5%, khối u ở sâu có 103 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 72,5%.

Các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới cũng cho thấy thể lâm sàng u sâu chiếm đa số. Nghiên cứu của Jonathan J. Lewis và CS (2000) trên 1092 bệnh nhân ung thư phần mềm cho kết quả khối u thể lâm sàng u nông có 239 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 22%, trong khi khối u thể lâm sàng u sâu chiếm đa số với 853 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 78% [95]. Nghiên cứu của Anders Rydholm (2003) trên 490 bệnh nhân UTPM cho thấy những khối u nhỏ (1-5cm) thì tỷ lệ u thể nông và sâu chiếm tỷ lệ tương đương (87 bệnh nhân thể u nông và 78 bệnh nhân thể u sâu), tuy nhiên với những khối u lớn (>5cm) thì thể u sâu chiếm đa số (243 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 74,8%), thể u nông chiếm tỷ lệ thấp (82 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 25,2%) [97]. Nghiên cứu của Joeke M và CS (2013) trên 118 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ hỗ trợ cho thấy khối u thể nông có 35 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 29,7%, khối u thể sâu có 79 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 66,9%, khối u không xác định rõ thể lâm sàng có 4 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 3,4% nghiên cứu cũng cho thấy thể lâm sàng u là một yếu tố tiên lượng quan trọng [97]. Trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng là những bệnh nhân u có kích thước lớn hơn 5cm cũng cho thấy thể lâm sàng u sâu chiếm đa số với thể lâm sàng u nông.

4.1.9. Thể mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học theo WHO 2013. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.8 cho thấy sarcom đa hình không biệt hoá chiếm tỷ lệ cao nhất 21,1%, tiếp đến là sarcom xơ chiếm tỷ lệ 19,0%, sarcom mỡ 15,5%, sarcom BHD 14,9%, u vỏ thần kinh ác 13,4%, sarcom cơ trơn chiếm tỷ lệ 7,7%, sarcom cơ vân chiếm tỷ lệ 3,5%. Các thể khác (sarcom xơ bì, sarcom huyết quản, sarcom dạng biểu mô) hiếm gặp chiếm tỷ lệ 4,9%

Nghiên cứu của Ira. J. Spiro và Herman D. Suit năm 2000 trên các bệnh nhân UTPM được điều trị tại Bệnh viện đa khoa Massachusetts (1988-1995) nhận thấy loại sarcom đa hình không biệt hoá chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), tiếp đến sarcom mỡ (14%), sarcom bao hoạt dịch (13%), sarcom xơ thần kinh (12%), sarcom cơ trơn (9%), sarcom tế bào sáng (9%), sarcom mạch máu (3%), hiếm gặp loại sarcom xơ (1%), sarcom trung mô (1%) và sarcom tế bào hình thoi [100]. Nguyễn Đại Bình nghiên cứu trên 141 bệnh nhân SCMM từ năm 1997-2000 tại Bệnh viện K nhận thấy u thần kinh ác chiếm tỷ lệ cao nhất (31,2%), tiếp đến sarcom cơ vân (22,7%), u mô bào xơ ác (13,5%), sarcom bao hoạt dịch (11,3%), sarcom xơ bì (5,7%), sarcom mỡ (5,7%), sarcom xơ (5%), loại hiếm gặp như u nội mạch ác (2,1%), u ngoại mạch ác (1,4%), sarcom nang mô mềm (1,4%) [32]. Theo nghiên cứu của Viện Ung thư Quốc Mỹ từ năm 2003 đến 2004, trong số 268 trường hợp UTPM, phân bố tỷ lệ các loại mô bệnh học theo thứ tự sarcom mỡ chiếm tỷ lệ cao nhất (16,0%), tiếp đến sarcom cơ vân (13,8%), u ngoại bì nguyên uỷ thần kinh (13,0%), sarcom đa hình không biệt hoá (10,0%), sarcom bao hoạt dịch (9,7%), u sợi thần kinh ngoại vi (7,1%), loại khác ít gặp hơn sarcom xơ (4,5%), sarcom cơ trơn (3,4%), sarcom phần mềm dạng nang (1,9%), sarcom mạch (1,9%), loại sarcom hiếm gặp (3,7%) và loại sarcom không xác định được (14,9%) [99]. Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn (2007) trên 95 bệnh nhân UTPM thân mình cũng cho thấy đa dạng về thể mô bệnh học trong đó u vỏ thần kinh ác chiếm tỷ lệ cao nhất, có 18 trường hợp, chiếm tỷ lệ 18,9%, tiếp đến sarcom xơ bì (12,6%), sarcom xơ thần kinh (12,6%), u mô bào xơ ác (11,6%), sarcom mỡ (10,5%), sarcom cơ trơn (8,4%), loại ít gặp như u nguyên bào thần kinh ác (2,1%), u nội mô huyết quản ác (2,1%), u trung mô ác (1,1%) [37]. Nghiên cứu của Murray F Brennan và CS năm 2015 trên 10000 bệnh nhân ung thư phần mềm ở người lớn được phẫu thuật tại trung tâm ung thư

Memorial Sloan Kettering từ năm 1982 đến năm 2013 cho thấy thể mô bệnh học hay gặp nhất là sarcom mỡ 1965 bệnh nhân chiếm 20%, tiếp đến là sarcom cơ trơn 1399 bệnh nhân chiếm 14%, sarcom đa hình không biệt hoá 1378 bệnh nhân chiếm 14%, u mô đệm dạ dày ruột 863 bệnh nhân chiếm 9%, sarcom BHD 515 bệnh nhân chiếm 5%, sarcom xơ nhầy 521 bệnh nhân chiếm 5%, sarcom xơ 258 bệnh nhân chiếm 3%, u bao thần kinh ác 256 bệnh nhân chiếm 2%, các thể khác 2845 bệnh nhân chiếm 28% [101].

Như vậy kết quả nghiên cứu cũng cho thấy đa dạng về các thể mô bệnh học. Theo phân loại của WHO 2013 có khoảng gần 50 thể mô bệnh học của UTPM. Đánh giá hình thái dựa trên kính hiển vi của phần mô học vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán sarcoma. Một số phương pháp hỗ trợ đã được sử dụng để hỗ trợ các hình thái chẩn đoán, các kỹ thuật này bao gồm di truyền tế bào học thông thường, nhuộm hóa mô miễn dịch, hiển vi điện tử và các kỹ thuật chẩn đoán phân tử.

4.1.10. Phân độ mô học

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.9 cho kết quả độ mô học 3 chiếm đa số có 74 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 52,1%, tiếp đến độ mô học 2 có 46 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 32,4%, độ mô học 1 chiếm tỷ lệ thấp 15,5% (22 bệnh nhân)

Nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới cũng cho thấy độ mô học 3 chiếm tỷ lệ cao nhất. Nghiên cứu của tác giả Jonathan J. Lewis và CS năm 2000 trên 1092 bệnh nhân ung thư phần mềm ở người lớn (trên 16 tuổi) tại trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering, tác giả phân ra độ mô học thấp và độ mô học cao, kết quả cho thấy độ mô học cao chiếm đa số có 718 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 66%, độ mô học thấp có 374 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 34% [95]. Nghiên cứu của A. Gronchi và CS năm 2011 trên 1094 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn chi triệt căn từ năm 1987 đến năm 2007

tại Viện ung thư quốc gia, Milan, Italy cho thấy độ mô học III chiếm tỷ lệ cao nhất 49,6% (543 bệnh nhân), tiếp đến độ mô học 2 chiếm 27,5% (301 bệnh nhân) và độ mô học 1 chiếm tỷ lệ thấp nhất 22,9% (250 bệnh nhân) [46]. Nghiên cứu của Joke M. Felderhof năm 2013 trên 118 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ hỗ trợ tại khoa ung thư thuộc trung tâm y khoa Đại học Leiden, Hà Lan từ năm 1995 đến 2010 cho thấy số tỷ lệ bệnh nhân có độ mô học cao (độ III) chiếm đa số 76,3%, trong đó độ mô học I, II chiếm tỷ lệ thấp là 23,7% [97].

Độ mô học là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Giá trị chính của độ mô học đánh giá khả năng di căn xa và sống thêm toàn bộ của ung thư phần mềm, nhưng không có giá trị dự đoán tái phát do phụ thuộc vào khả năng phẫu thuật cắt rộng u. Độ mô học càng cao (biệt hoá kém) tiên lượng càng xấu. Như vậy UTPM đa số gặp thể có độ mô học cao (độ mô học III), điều đó cho thấy UTP là bệnh có độ ác tính cao, bệnh tiến triển nhanh tại chỗ và di căn xa (chủ yếu là di căn phổi).

4.1.11. Liên quan của một số đặc tính khối u

* ***Liên quan giữa thể lâm sàng và kích thước khối u:*** Theo kết quả nghiên cứu của bảng 3.10 cho thấy thể u sâu gặp khối u kích thước lớn chiếm tỷ lệ cao hơn so với thể u nông, u kích thước 5-<10cm, thể u sâu chiếm 51,9%, trong khi đó thể u nông chiếm tới 86,4%, với u kích thước 10-<15cm, thể u nông chiếm 5,3%, trong khi đó thể u sâu chiếm tới 24,1%, $u \geq 20\text{cm}$, thể u nông chỉ có 1 bệnh nhân (2,6%), trong đó thể u sâu có 12 bệnh nhân (11,5%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P=0,002$, $\chi^2=14.737$.

Nghiên cứu của tác giả Anders Rydholm và CS năm 2003 về dữ liệu UTPM của miền nam Thụy Điển trong 25 năm (1973-1997), trên 490 bệnh nhân UTPM cho thấy với những khối u nhỏ (1-5cm), kích thước trung bình

của thể u nông và u sâu tương đương nhau (kích thước trung bình thể u nông là 2,9cm có 87 bệnh nhân, còn thể u sâu là 2,8cm có 78 bệnh nhân. Tuy nhiên với những khối u lớn ($>5\text{cm}$), kích thước trung bình thể u sâu (10,1cm) lớn hơn kích thước trung bình thể u nông (7,6cm) và số lượng thể u sâu cũng chiếm đa số so với thể u nông (243 so với 82 bệnh nhân) [97].

Như vậy những khối u kích thước lớn thường liên quan với những thể khối u ở sâu, đây là những yếu tố tiên lượng liên quan với nhau, tác động đến kết quả điều trị, khả năng sống thêm sau và tái phát sau điều trị. Khối u ở sâu thường khó phát hiện hơn khối u ở nông, nhiều khối u nằm sâu trong các khối cơ sát xương và các bó mạch máu, không có triệu chứng gì làm bệnh nhân không để ý, hay bỏ sót, khi phát hiện ra thì khối u đã có kích thước lớn.

*** *Liên quan giữa thể lâm sàng và vị trí khối u:*** Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả ở bảng 3.11 cho thấy thể lâm sàng u nông và u sâu phân bố khá đều tại các vị trí khối u, đùi (28,2% so với 10,7%), cẳng tay (2,3% so với 5,8%), bàn tay (2,3% so với 0,9%), đầu (51,3% so với 65,1%), cẳng chân (12,8% so với 12,6%) và bàn chân (2,3% so với 4,9%) sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $P=0.159$.

Nghiên cứu của Craig H. Gerrand và CS (2003) nghiên cứu trên 480 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị từ tháng 2 năm 1986 đến tháng 4 năm 1997 tại bệnh viện Mount Sinai, đại học Toronto, Canada về ảnh hưởng của vị trí u đến kết quả của bệnh nhân UTPM chi cho thấy u thể sâu ở chi trên có 97 bệnh nhân (69,8%) và chi dưới có 280 bệnh nhân (82,1%) sự khác biệt về vị trí giải phẫu không có ý nghĩa thống kê [102].

Như vậy vị trí giải phẫu chi trên và chi dưới không có giá trị ảnh hưởng đến tỷ lệ thể lâm sàng của khối u, không là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

*** Liên quan giữa kích thước u và độ mô học:** Kích thước u và độ mô học là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống thêm sau điều trị. Nghiên cứu liên quan giữa kích thước u và độ mô học trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.12 cho thấy với nhóm u KT ≥ 10 cm thì độ mô học 3 chiếm tỷ lệ cao (62,9%), trong đó độ mô học 1 rất thấp (3,7%), ở nhóm u 5-<10cm tỷ lệ độ mô học 3 cũng cao (45,5%), nhưng chênh lệch không nhiều so với độ mô học 1 (22,7%), sự khác biệt về liên quan giữa kích thước u và độ mô học có ý nghĩa thống kê với $P=0,007$.

Đánh giá về liên quan giữa kích thước u và độ mô học, nghiên cứu của Fang Zhao và CS năm 2014 tại đại học Shangdong, Trung quốc trên 95 bệnh nhân ung thư phần mềm chi cho thấy với nhóm u ≥ 5 cm thì độ mô học 3 cũng chiếm tỷ lệ cao 37/80 bệnh nhân (52,8%), độ mô học 1 chiếm tỷ lệ thấp 7/80 bệnh nhân (8,8%), ở nhóm u kích thước < 5cm tỷ lệ các độ mô học là tương đương nhau, sự khác biệt về liên quan kích thước và độ mô học có ý nghĩa thống kê với $P=0,004$ [104].

Như vậy những khối u kích thước lớn thường liên quan với độ mô học, đây là những yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tỷ lệ sống thêm, tỷ lệ tái phát sau điều trị. Những khối u có độ mô học cao (độ 3) là những khối u ác tính cao, tế bào nhân lên mạnh là cho khối u phát triển nhanh hơn, kích thước tăng lên nhanh, do vậy những khối u độ mô học cao hay gặp ở những khối u kích thước lớn hơn.

*** Liên quan giữa độ mô học với bờ khối u trên phim MRI:** Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả nghiên cứu của bảng 3.13 cho thấy với những khối u độ mô học cao tỷ lệ bờ viền không đều chiếm cao (59,4%), trong khi với những khối u độ 1 thì tỷ lệ này thấp (9,9%), những khối u có bờ viền đều phân bố khá đồng đều ở các độ mô học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P=0,004$.

Những đặc tính trên phim chụp MRI gợi ý dấu hiệu ác tính đó là khối u kích thước lớn ($>5\text{cm}$), tỷ trọng không đồng nhất và bờ viền khối u không đều, đặc biệt ở những khối u có độ mô học cao, giá trị chẩn đoán UTPM chỉ của MRI hơn hẳn so với chụp CT. Nghiên cứu của Liu QY và CS (2008) trên 59 bệnh nhân được chụp MRI khối u cho thấy độ mô học liên quan với bờ khối u trên phim MRI, cụ thể với khối u bờ rõ độ mô học 1 chiếm 60%, với bờ khối u không đều độ mô học 3 chiếm 60% [103]. Nghiên cứu về liên quan giữa độ mô học với bờ viền khối u trên T2 của phim MRI của Fang Zhao và CS trên 94 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được chụp MRI năm 2014 tại đại học Shangdong, Trung quốc cho kết quả với khối u độ mô học 3, tỷ lệ bờ khối u không đều có 36/64 bệnh nhân (56,2%), với u độ mô học một, tỷ lệ bờ khối u không đều chiếm thấp 4/64 bệnh nhân (6,3%), khối u bờ đều ở nhóm độ mô học 3 có 9/30 bệnh nhân (30%), ở nhóm độ mô học 1 có 11/30 bệnh nhân (36,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P<0,001$ [104].

Như vậy giữa độ mô học và đặc tính bờ viền khối u trên MRI có liên quan với nhau, những khối u bờ viền không đều chiếm tỷ lệ cao ở nhóm khối u có độ mô học 3, tỷ lệ thấp ở độ mô học 1.

4.2. Đặc điểm điều trị

4.2.1. Đặc điểm phẫu thuật

*** Đặc điểm phẫu thuật**

Đánh giá về đặc điểm phẫu thuật theo nghiên cứu của bảng 3.14 cho thấy tỷ lệ cắt u đơn thuần chiếm đa số (85,2%), có 19 bệnh nhân (13,4%) được cắt u kèm xoay vạt da cơ tại chỗ, 2 bệnh nhân (1,4%) được cắt u kèm chuyển vạt vi phẫu.

Nghiên cứu của Jelena Slump và CS năm 2018 trên 260 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng giữa nhóm chuyển vạt da cơ có cuống mạch và chuyển vạt rời vi phẫu ($p=0,38$),

ở chi dưới chuyển vật da cơ có cuống mạch có tỷ lệ biến chứng tương đương với nhóm chuyển vật da rời vi phẫu ($p=0,75$). Ngược lại, ở chi trên nhóm chuyển vật da có cuống mạch có tỷ lệ biến chứng ít hơn nhóm chuyển vật da rời vi phẫu ($p=0,03$) ở phân tích đơn biến, nhưng ở phân tích đa biến không thấy sự khác biệt giữa hai nhóm ($p=0,22$). Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt về chức năng chi giữa 2 nhóm [105].

Phẫu thuật đóng vai trò chủ yếu và hiệu quả trong điều trị UTPM. Ngày nay nhờ sự tiến bộ của phẫu thuật (phẫu thuật bảo tồn và tái tạo) kết hợp với tia xạ bộ trợ làm cho đa số bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn. Đa số bệnh nhân ung thư phần mềm được cắt rộng khối u kèm theo mô lành xung quanh khối u, đảm bảo diện cắt âm tính sau đó được khâu khép diện mổ đơn thuần không cần sử dụng phương pháp phẫu thuật tạo hình. Một số vị trí mô cơ ít, hoặc khối u lớn sau khi cắt rộng khối u để lại khuyết hổng lớn, khả năng chăm sóc sau mổ kéo dài thì những trường hợp đó được kết hợp với xoay vật da cơ hoặc chuyển vật vi phẫu che phủ diện khuyết hổng, làm cho quá trình hồi phục sau mổ nhanh hơn, rút ngắn thời gian điều trị, một vài năm gần đây chúng tôi thường thực hiện phẫu thuật phối hợp với chuyên gia phẫu thuật tạo hình làm tăng hiệu quả phẫu thuật và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

*** Đặc điểm diện cắt**

Đánh giá về tình trạng diện cắt theo kết quả của bảng 3.15 cho thấy đa số bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng u đạt được diện cắt vi thể âm tính 137 bệnh nhân chiếm 96,5%, chỉ có 5 bệnh nhân (3,5%) diện cắt vi thể còn tế bào ung thư sau đó được tiến hành phẫu thuật lại cắt rộng khối u, không có trường hợp nào diện cắt đại thể còn tế bào ung thư.

Đánh giá về tình trạng diện cắt nghiên cứu của Eduardo N. Novais và CS năm 2010 trên 248 bệnh nhân UTPM chỉ có độ mô học trung bình hoặc cao được phẫu thuật, có 5 bệnh nhân có diện cắt vi thể dương tính chiếm 2,1%, có

44 bệnh nhân (17,7%) có diện cắt cách khối u $\leq 2\text{mm}$ nhưng diện cắt âm tính, diện cắt cách khối u $>2\text{mm}$ nhưng $\leq 2\text{cm}$ có 164 bệnh nhân chiếm 66,1%, phẫu thuật cắt rộng khối u với diện cắt $> 2\text{cm}$ có 35 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 14,1% [106]. Nghiên cứu của Dagan R và CS (2012) trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi chưa di căn được phẫu thuật bảo tồn chi tại Đại học Florida từ năm 1998 đến năm 2008 với thời gian theo dõi trung bình là 4,7 năm cho thấy có 17 bệnh nhân diện cắt vi thể dương tính chiếm tỷ lệ 5,4%, nghiên cứu cũng cho thấy bệnh nhân diện cắt dương tính có thời gian sống thêm thấp hơn, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,005$ [107]. Nghiên cứu của Kamran Harati và CS năm 2017 trên 643 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật từ năm 1996 đến năm 2016 tại phẫu thuật tạo hình Bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức cho thấy trong số 643 bệnh nhân có 590 bệnh nhân diện cắt âm tính (91,8%), 43 bệnh nhân diện cắt vi thể dương tính (6,7%), 10 bệnh nhân diện cắt đại thể dương tính (1,5%) [110].

Một trong những đặc tính quan trọng nhất của ung thư phần mềm là hay tái phát sau điều trị do vậy nguyên tắc quan trọng nhất trong phẫu thuật bảo tồn ung thư phần mềm chi đó là cắt rộng khối u và mô lành xung quanh, đảm bảo diện cắt âm tính để làm giảm tối đa khả năng tái phát. Nếu diện cắt dương tính thì khả năng tái phát sau điều trị rất cao.

*** Phương pháp phẫu thuật**

Về phương pháp phẫu thuật, chúng tôi áp dụng phân loại của Eneking, theo kết quả của bảng 3.16 cho thấy phương pháp cắt rộng u diện cắt $\geq 1\text{cm}$ có 75 bệnh nhân chiếm 52,8%, phương pháp cắt u diện cắt $< 1\text{cm}$ có 67 bệnh nhân chiếm 47,2%, không có bệnh nhân nào lấy u trong bao và cắt khoang cơ tận gốc.

Nghiên cứu của Eduardo N. Novais và CS năm 2010 trên 248 bệnh nhân UTPM chỉ cho thấy về độ rộng của diện cắt, diện cắt vi thể dương tính có 5 bệnh

nhân (2%), diện cắt $\leq 2\text{mm}$ nhưng vi thể âm tính có 44 bệnh nhân (17,7%), diện cắt $>2\text{mm} - \leq 2\text{cm}$ có 164 bệnh nhân (66,1%), cắt rộng u với diện cắt $>2\text{cm}$ có 35 bệnh nhân (14,1%) [106]. Nghiên cứu của David M. King và CS năm 2011 trên 117 bệnh nhân ung thư phần mềm cho thấy diện cắt $<1\text{mm}$ có 45 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 38,5%, diện cắt 1-5mm có 38 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 32,5%, diện cắt $>5\text{mm}$ có 26 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 22,2%, không đánh giá được có 8 bệnh nhân chiếm 6,8% [108]. Nghiên cứu của Ahmad R và CS năm 2016 trên 235 bệnh nhân UTPM chỉ cho kết quả diện cắt $\leq 1\text{mm}$ nhưng vi thể âm tính có 128 bệnh nhân (54,5%), diện cắt khoảng cách $>1\text{mm} - \leq 5\text{mm}$ có 79 bệnh nhân (33,6%) và diện cắt $>5\text{mm}$ có 28 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 11,9% [109].

Nguyên tắc quan trọng nhất của phẫu thuật ung thư phần mềm là cắt rộng khối u đảm bảo diện cắt âm tính. Trong thực tế lâm sàng những khối u lớn, ở sâu, nằm gần các thành phần quan trọng của chi (thần kinh, mạch máu) phẫu thuật khó đạt được diện cắt cách u $>1\text{cm}$, đôi khi khối u dính sát bó mạch, thần kinh khi đó chấp nhận diện cắt tiếp cận để đạt được diện cắt vi thể âm tính.

*** Liên quan về phương pháp phẫu thuật với một số yếu tố**

- Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với kích thước u, theo kết quả của chúng tôi qua bảng 3.17 cho thấy với khối u kích thước $>5-10\text{cm}$ tỷ lệ cắt rộng u diện cắt $\geq 1\text{cm}$ chiếm tỷ lệ 58,6% cao hơn phương pháp cắt u diện cắt $<1\text{cm}$ 41,4%, ngược lại với những khối u $>10\text{cm}$ cắt u diện cắt $<1\text{cm}$ 56,4% chiếm tỷ lệ cao hơn phương pháp cắt rộng u 43,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,033$. Kích thước khối u là một yếu tố tiên lượng quan trọng, khối u kích thước càng lớn tiên lượng càng xấu, khối u lớn có xu hướng phát triển ra xung quanh, đè đẩy, xâm lấn các bó mạch, thần kinh, làm hạn chế khả năng cắt rộng khối u với diện cắt xa u, với những khối u xâm lấn vỏ bao thần kinh có thể cắt vỏ bao thần kinh để đạt được diện cắt âm tính, tuy nhiên khó đạt được về độ rộng của diện cắt. Nghiên cứu của Rima Ahmad và CS

năm 2016 trên 235 bệnh nhân UTPM chỉ cho kết quả về mối liên quan giữa kích thước u trung bình và độ rộng của diện cắt, với diện cắt $\leq 1\text{mm}$ kích thước u trung bình là 10cm , với diện cắt $>1\text{mm} - \leq 5\text{mm}$ kích thước u trung bình là 8cm và với diện cắt $>5\text{mm}$ thì kích thước u trung bình là 5cm sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,0049$ [109].

Liên quan giữa phương pháp phẫu thuật với thể lâm sàng u, theo nghiên cứu của bảng 3.18 cho thấy khối u thể nông phương pháp cắt rộng u diện cắt $\geq 1\text{cm}$ 74,4% cao hơn phương pháp cắt u diện cắt $<1\text{cm}$ 25,6%, ngược lại với khối u thể sâu phương pháp cắt u diện cắt $<1\text{cm}$ 55,3% chiếm tỷ lệ cao hơn phương pháp cắt rộng u diện cắt $\geq 1\text{cm}$ 44,7%, sự khác biệt về độ rộng của diện cắt ở 2 thể lâm sàng khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Những khối u ở sâu thường có kích thước lớn hơn thường nằm gần các bó mạch, thần kinh lớn, đôi khi khối u xâm lấn các thành phần quan trọng đó, làm cho khả năng cắt khối u với độ rộng của diện cắt xa khối u khó đạt được, những khối u trên diện cân nông thường ở vị trí thuận lợi có khả năng cắt rộng khối u với diện cắt xa u.

*** Biến chứng sớm sau phẫu thuật**

Đánh giá về các biến chứng sớm sau phẫu thuật cắt UTPM chỉ theo kết quả của bảng 3.19 cho thấy tỷ lệ vết mổ lâu liền là 11,2%, nhiễm trùng vết mổ là 5,6%, đọng dịch vết mổ là 8,5%, sốt sau phẫu thuật 2,1% và chảy máu sau mổ là 2,8%. Trong 4 bệnh nhân chảy máu sau mổ có 3 bệnh nhân chảy máu tại diện mổ, bệnh nhân được tê tại chỗ khâu cầm máu sau đó hết tình trạng chảy máu, 1 bệnh nhân chảy máu số lượng lớn phải mổ lại lấy hết máu cục và khâu cầm máu tại diện mổ. Các biến chứng khác này thường nhẹ và hồi phục hoàn toàn sau thời gian chăm sóc vết mổ.

Nghiên cứu của Karakousis CP và CS năm 2002 trên 114 bệnh nhân ung thư phần mềm chỉ có độ mô học cao cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ là

14%, đọng dịch vết mổ là 6%, chảy máu sau mổ là 4%, vết mổ lâu liền là 4% và hoại tử mép da là 2% [111]. Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn (2007) trên 95 bệnh nhân UTPM vùng thân mình tại bệnh viện K cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ sau phẫu thuật là 3,2% [37]. Nghiên cứu của Thacker và CS năm 2008 trên 52 bệnh nhân UTPM cổ và bàn chân cho thấy tỷ lệ biến chứng vết mổ sau phẫu thuật chiếm tỷ lệ 6% chủ yếu là các biến chứng đọng dịch, vết mổ lâu liền [112]. Như vậy các biến chứng sớm sau phẫu thuật UTPM chi chiếm tỷ lệ thấp và thường nhẹ, vết thương hồi phục hoàn toàn sau một thời gian chăm sóc vết thương.

4.2.2. Đặc điểm điều trị tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật

*** Đặc điểm điều trị tia xạ**

Theo kết quả của bảng 3.20 cho thấy các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi 100% được tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật bằng tia xạ gia tốc 3D-CRT. Đa số bệnh nhân (86,6%) được tia xạ 2 trường chiếu xạ, chỉ có 13,4% bệnh nhân được tia xạ 1 trường chiếu đó là những khối u ở nông trên bề mặt của chi. Tỷ lệ bệnh nhân được tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật với liều 50Gy chiếm tỷ lệ cao 62,7%, liều xạ 60Gy chiếm tỷ lệ 37,3%. Thời gian điều trị từ lúc phẫu thuật đến lúc điều trị tia xạ trung bình là 5,23 tuần. Nghiên cứu của A. Gronchi và CS năm 2005 trên 340 bệnh nhân UTPM chỉ được tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật với liều xạ từ 45-65Gy, liều xạ trung bình là 57 Gy [88]. Nghiên cứu của Daniel Friedmann và CS năm 2011 trên 289 bệnh nhân UTM chỉ được phẫu thuật tại bệnh viện Montreal, Quebec và bệnh viện Sinai Mount, Toronto, 27% bệnh nhân không được tia xạ bổ trợ, 62% bệnh nhân được tia xạ bổ trợ với liều tia 50Gy, 11% được tia xạ bổ trợ với liều 66Gy [113].

*** Liên quan xạ trị với một số yếu tố**

Theo kết quả nghiên cứu của bảng 3.21 cho thấy nhóm u <10cm liều xạ 50Gy chiếm tỷ lệ cao 75,7%, nhóm u $\geq$ 10cm liều xạ 60Gy chiếm tỷ lệ cao

58,2, khác biệt có ý nghĩa $p=0,0141$. Nhóm u nông liều xạ 50Gy chiếm đa số 84,6%, nhóm u sâu liều xạ 60Gy có tỷ lệ cao hơn nhóm u nông 45,6% so với 15,4%, khác biệt có ý nghĩa $p= 0,032$.

Tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật có vai trò quan trọng kiểm soát tại chỗ, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ sau phẫu thuật. Thông thường liều xạ bổ trợ sau phẫu thuật là 50Gy, áp dụng cho những khối u được phẫu thuật cắt khối u rộng rãi đảm bảo diện cắt an toàn. Liều xạ tăng lên 60Gy cho những khối u kích thước lớn, khi phẫu thuật khó đảm bảo diện cắt an toàn hoặc diện cắt phẫu thuật cách bờ khối u $< 1\text{cm}$. Thông thường bác sĩ tia xạ dựa vào kích thước khối u, phương pháp phẫu thuật mà có kế hoạch điều trị tia xạ cho bệnh nhân sau phẫu thuật.

*** Biện chứng phù bạch huyết sau điều trị**

Phân loại mức độ nặng của phù bạch huyết chúng tôi dựa theo phân loại của Hiệp hội tia xạ ung thư châu Âu (RTOG) chia làm 5 mức độ, theo kết quả của bảng 3.22 cho thấy độ 0 chiếm tỷ lệ 76,8%, độ 1 (phù bạch huyết nhẹ) chiếm tỷ lệ 16,9%, độ 2 (phù bạch huyết trung bình) chiếm tỷ lệ 4,9%, độ 3 (phù bạch huyết nặng) chiếm tỷ lệ 1,4% và độ 4 (phù bạch huyết rất nặng) không có bệnh nhân nặng. Kết quả cho thấy, đa số bệnh nhân không bị phù bạch huyết, những bệnh nhân bị phù bạch huyết đa số là phù bạch huyết nhẹ, tỷ lệ phù bạch huyết nặng rất thấp, mức độ rất nặng không gặp bệnh nhân nào.

Các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới cũng cho thấy mức độ phù bạch huyết do điều trị bảo tồn UTPM chỉ thường mức độ nhẹ. Nghiên cứu của Daniel Friedmann và CS (2011) trên 288 bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện đa khoa Montreal, Quebec và bệnh viện Sinai Mount, Toronto từ 2000 đến 2007 cho kết quả tỷ lệ phù bạch huyết là 28,8%, trong đó độ 1 là 20,1%, độ 2 là 7,6%, độ 3 là 1,1% [113]. Nghiên cứu của Joeke M (2013) trên 118 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn chỉ kèm theo tia xạ bổ trợ sau phẫu

thuật tại khoa ung thư thuộc trung tâm y khoa Đại học Leiden từ 1995 đến 2010 cho kết quả phù bạch huyết 27% [97].

Phù bạch huyết xảy ra ở chi do tích tụ dịch bạch huyết giàu protein trong khoảng kẽ. Ở bệnh nhân UTPM chi, phẫu thuật bảo tồn chi có thể gây nên tổn thương dòng bạch huyết hoặc các mạch máu lớn gây ra ứ chệ. Ngoài ra, hệ thống bạch huyết có thể bị tổn thương do xạ trị dẫn đến xơ hóa và vận chuyển bạch huyết bị tổn thương. Những bệnh nhân có phù bạch huyết thứ phát do điều trị UTPM chi thì dễ bị phát triển nhiễm trùng và các thay đổi trên da như tăng sừng hóa và các mụn cóc. Ngoài các triệu chứng và dấu hiệu thực thể, phù bạch huyết cũng liên quan đến các bệnh lý tâm lý và chức năng quan trọng như hình ảnh cơ thể kém dẫn đến lo lắng và trầm cảm.

Như vậy tỷ lệ phù bạch huyết sau điều trị bảo tồn UTPM chi gặp tỷ lệ thấp và đa số gặp ở mức độ nhẹ không ảnh hưởng nhiều đến chức năng và tâm lý của bệnh nhân.

*** Liên quan phù bạch huyết với một số yếu tố**

Những khối u kích thước lớn thường phát triển đè đẩy xâm lấn mô lân cận, khi phẫu thuật cần phải cắt rộng khối u và mô lân cận, hơn nữa các khối u ở sâu thường có kích thước lớn hay liên quan với các bó mạch và các dòng bạch huyết chi, khi phẫu thuật hay làm tổn thương, tắc dòng bạch huyết chi, kết hợp với tia xạ làm tăng nguy cơ phù bạch huyết. Nghiên cứu liên quan giữa phù bạch huyết với một số yếu tố, theo bảng 3.23 cho thấy với những khối u kích thước <10cm tỷ gặp tỷ lệ phù bạch huyết thấp hơn (16,1%) so với những khối u ≥ 10 cm (33,5%), những khối u thể sâu gặp tỷ lệ phù bạch huyết cao hơn (28,2%) những khối u thể nông (10,3%), sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$. Liên quan giữa phù bạch huyết với vị trí u, kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự liên quan với $p = 0,530$, tức là phù bạch huyết không liên quan giữa khối u chi trên hay khối u chi dưới.

Đánh giá liên quan giữa phù bạch huyết với kích thước u và thể lâm sàng u, tác giả Daniel Friedmann và CS (2011) trên 288 bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện đa khoa Montreal, Quebec và bệnh viện Sinai Mount, Toronto từ 2000 đến 2007 cho thấy những bệnh nhân phù bạch huyết độ ≥ 2 có kích thước u trung bình (11,4cm) cao hơn những bệnh nhân phù bạch huyết độ < 2 (kích thước u trung bình là 7,1cm), về thể u nông, sâu nghiên cứu của tác giả cũng cho thấy phù bạch huyết độ ≥ 2 chỉ gặp ở thể u sâu (25 bệnh nhân), không gặp bệnh nhân nào ở thể u nông.

*** Biểu chứng da cấp tính do tia xạ**

Đánh giá các biểu chứng da cấp tính do tia xạ chúng tôi dựa vào tiêu chuẩn đánh giá mức độ của Nhóm tia xạ ung thư châu Âu (RTOG) chia làm 4 mức độ từ nhẹ đến nặng, thời điểm đánh giá là dưới 3 tháng sau tia xạ được coi là các biểu chứng cấp tính. Nghiên cứu của chúng tôi dựa theo kết quả bảng 3.24 cho thấy đa số các biểu chứng da cấp tính do tia xạ gặp ở mức độ nhẹ trong đó độ 1 (59,2%), độ 2 (26,1%), hiếm gặp các biểu chứng da cấp tính mức độ nặng độ 3 (6,4%), độ 4 (0,7%). Điều trị tia xạ hỗ trợ sau phẫu thuật bảo tồn ung thư phần mềm chi thường chiếu xạ với 2 trường chiếu xạ, với liều xạ 50-60Gy, ngày nay với sự phát triển của tia xạ gia tốc, làm giảm thiểu đáng kể các biểu chứng do tia xạ, các biểu chứng cấp tính thường mức độ nhẹ, không ảnh hưởng nhiều đến chức năng và cũng ít gây ra các triệu chứng gây khó chịu cho bệnh nhân.

Nghiên cứu của Joeke M. Felderhof và CS (2013) trên 118 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn chi kèm theo tia xạ hỗ trợ sau phẫu thuật tại khoa ung thư thuộc trung tâm y khoa Đại học Leiden từ 1995 đến 2010 cho kết quả tỷ lệ gặp biểu chứng da cấp tính do tia xạ gặp 87% trong đó độ 1+ độ 2 là 67% [97]. Nghiên cứu của Ru-Ping Zhao và CS năm 2016 trên 220 bệnh nhân

UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn kèm theo tia xạ bổ trợ từ năm 2000 đến năm 2010 cho thấy tỷ lệ gặp biến chứng da cấp tính độ ≥ 2 chiếm tỷ lệ 3,3% [114].

Nghiên cứu của Yosuke Takakusagi và CS (2017) tại đại học Gunma cho thấy đa số gặp biến chứng cấp tính độ 1 (71%) [115].

Như vậy các biến chứng da cấp tính do tia xạ gặp tỷ lệ cao, nhưng đa số là các biến chứng gặp mức độ nhẹ ít ảnh hưởng đến bệnh nhân.

*** Biến chứng vết mổ cấp tính do tia xạ**

Tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật tác động đến vết thương có thể gây động dịch, nhiễm trùng, tụ dịch vết thương. Nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.25 cho thấy biến chứng vết mổ do tia xạ chiếm tỷ lệ thấp, cụ thể biến chứng hở vết mổ chiếm tỷ lệ 6.3%, biến chứng nhiễm trùng vết mổ chiếm tỷ lệ 4.2%, vết mổ lâu liền chiếm tỷ lệ 4,9% và tụ dịch vết thương chiếm tỷ lệ 5,6%. Khi tia xạ bổ trợ có thể làm cho mô tại vết thương bỏng, xạm do tia xạ, mô chiếu xạ thiếu máu nuôi, các tế bào bị hủy hoại có thể dẫn đến các biến chứng như đã nêu.

Nghiên cứu của Karakousis và CS năm 2002 trên 114 bệnh nhân UTPM chi độ mô học cao được phẫu thuật bảo tồn kèm theo tia xạ bổ trợ cho thấy tỷ lệ nhiễm trùng vết thương là 14%, động dịch vết thương là 6%, biến chứng hở vết thương là 4% [116]. Nghiên cứu của Joeke M. Felderhof và CS (2013) trên 118 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn chỉ kèm theo tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật tại khoa ung thư thuộc trung tâm y khoa Đại học Leiden từ 1995 đến 2010 cho thấy biến chứng hở vết thương chiếm 6,8% và nhiễm trùng vết thương chiếm 7,6% [97].

Như vậy biến chứng vết thương do tia xạ thường hiếm gặp chiếm tỷ lệ thấp, hay gặp mức độ nhẹ, thường chăm sóc vết thương tại chỗ kèm dùng kháng sinh các biến chứng này có thể hết mà không cần can thiệp ngoại khoa lại.

*** Các biến chứng muộn do tia xạ**

Các biến chứng muộn do tia xạ đánh giá thời điểm và mức độ theo nhóm tia xạ ung thư Châu Âu (RTOG), biến chứng muộn tính thời điểm trên 3 tháng sau khi tia xạ. Nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.26 cho thấy biến chứng muộn trên da chiếm tỷ lệ 45,1% trong đó độ 1 (teo nhẹ, thay đổi sắc tố, rụng lông ít) chiếm tỷ lệ 37,4%, độ 2 (teo thành mảng, giãn mạch vừa, rụng hết lông) chiếm tỷ lệ 4,9%, độ 3 (teo đáng kể, giãn mạch nặng) chiếm tỷ lệ 2,1% và độ 4 (loét) chiếm tỷ lệ 0,7%. Về biến chứng hạn chế vận động khớp chiếm tỷ lệ 7,8% trong đó độ 1 (cứng khớp nhẹ, mất biên độ vận động nhẹ) chiếm tỷ lệ 6,3%, độ 2 (cứng khớp trung bình, đau, mất biên độ vận động) chiếm tỷ lệ 1,4%, không có bệnh nhân nào cứng khớp độ 3 (cứng khớp nặng, đau, mất biên độ vận động) và độ 4 (hoại tử, cố định khớp hoàn toàn). Về biến chứng phù chi chiếm tỷ lệ 18,3% trong đó độ 1 (nhẹ, nhưng rõ ràng, sưng) chiếm tỷ lệ 16,9%, độ 2 (trung bình) chiếm 1,4% không có bệnh nhân nào bị phù chi độ 3 (sưng nặng đáng kể) và độ 4 (rất nặng, da sáng bóng, cứng có kèm theo nứt da hoặc không). Nghiên cứu của Davis M và CS (2005) nghiên cứu trên 129 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn kèm theo điều trị tia xạ cho thấy tỷ lệ biến chứng do tia xạ là 48,2%, tỷ lệ biến chứng hạn chế vận động khớp là 17,8% và biến chứng phù chi là 23,2% [96]. Nghiên cứu của Joeke M. Felderhof và CS (2013) trên 118 bệnh nhân cho thấy biến chứng trên da chiếm 42,4%, độ 1 40,7%, độ 2 1,7%, về biến chứng hạn chế vận động khớp, nghiên cứu của tác giả cho thấy tỷ lệ hạn chế vận động khớp chiếm 22,9% trong đó độ 1 chiếm 18,6%, độ 2 chiếm 1,7% và độ 3 chiếm 2,5%, về biến chứng phù chi chiếm tỷ lệ 25,4%, trong đó gặp độ 1 là 25,4% không gặp biến chứng phù chi độ 2, độ 3 và độ 4 [97].

Như vậy các biến chứng muộn hay gặp nhất do tia xạ là các biến chứng trên da, tuy nhiên mức độ các biến chứng đa số là nhẹ (độ 1), chúng tôi gặp duy nhất 1 bệnh nhân bị biến chứng loét da.

4.2.3. Đặc điểm sống thêm

4.2.3.1. Thời gian sống thêm và tái phát

*** Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh**

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 142 bệnh nhân ung thư phần mềm chi kích thước $\geq 5\text{cm}$, bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng khối u bảo tồn chức năng chi (một số bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình, vi phẫu tái tạo sau phẫu thuật để bảo đảm chức năng chi tốt và cải thiện thời gian hồi phục sau phẫu thuật) và được kiểm tra diện cắt trên vi thể, bệnh nhân sau mổ được tia xạ bổ trợ để giảm tỷ lệ tái phát. Theo kết quả của biểu đồ 3.2 và bảng 3.27 cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $68,7 \pm 4,4$ tháng, sống thêm trung bình không bệnh là $57,5 \pm 4,3$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ước tính theo Kaplan – Meier sau 2 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng là 73,2%; 65,7% và 63,2%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 2 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng là 68,3%; 57,2% và 54,7%.

So với các nghiên cứu của các của các tác giả đã nghiên cứu về ung thư phần mềm như nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình năm 2002 trên 115 trường hợp UTPM được phẫu thuật tại Bệnh K (1994-2000), tỷ lệ sống thêm 5 năm sau phẫu thuật là 41,3%, nghiên cứu tiếp vào năm 2003 trên 111 trường hợp UTPM (1997-2000) cho thấy thất bại về tái phát, di căn xa và tử vong xảy ra chủ yếu vào năm đầu tiên sau mổ. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 61,7%. Tỷ lệ sống thêm không tái phát di căn là 54% [30], [32]. Nghiên cứu của Ngô Trường Sơn (2007) trên 95 bệnh nhân ung thư phần mềm vùng thân mình cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 60,1%, tỷ lệ sống thêm 5 năm không

bệnh là 55,2% [37]. So với các nghiên cứu trước đó tỷ lệ sống thêm theo nghiên cứu của chúng tôi có cải thiện là do trong một vài năm gần đây chúng tôi tiến hành những phẫu thuật cắt rộng rãi hơn, đối với những khối u lớn sau khi phẫu thuật cắt u để lại khuyết hồng lớn kết hợp với phẫu thuật viên tạo hình tiến hành chuyển vạt tại chỗ hoặc chuyển vạt vi phẫu phủ diện khuyết hồng, nếu trước đây những diện khuyết hồng này thường sau mất thời gian khá lâu chăm sóc tại chỗ kết hợp với chế độ dinh dưỡng diện khuyết hồng mới đầy lên và liền vết thương, làm kéo dài thời gian bệnh nhân chờ tia xạ hậu phẫu ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Với lợi ích của phẫu thuật tạo hình diện khuyết hồng làm cho vết thương nhanh liền, chức năng chi được cải thiện sau phẫu thuật, rút ngắn thời gian hậu phẫu của bệnh nhân và thời gian từ lúc bệnh nhân phẫu thuật đến khi điều trị tia xạ bổ trợ. Đồng thời những năm gần đây nhờ sự tiến bộ của điều trị tia xạ, tia xạ gia tốc làm cho hiệu quả điều trị bổ trợ tăng lên cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân, giảm tỷ lệ tái phát sau điều trị.

So với các nghiên cứu khác của các tác giả nước ngoài, nghiên cứu của Fritz C. Eilber và CS năm 2003 trên 753 bệnh nhân ung thư phần mềm chi độ cao được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi với thời gian theo dõi trung bình 98 tháng, kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là $67 \pm 4.1\%$ và sống thêm 10 năm là $52 \pm 4.6\%$, tỷ lệ tái phát tại chỗ 5 năm là $19 \pm 3.4\%$, thời gian tái phát trung bình là 26 tháng sau điều trị [118]. Nghiên cứu của Joke M. Felderhof (2013) trên 118 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ bổ trợ với thời gian theo dõi trung bình 93 tháng cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm, 10 năm tương ứng là 69% và 51%, thời gian sống thêm 5 năm, 10 năm không bệnh là 64% và 44%. Tổng cộng 42 bệnh nhân tử vong; 30 bệnh nhân chết liên quan đến bệnh (27 bệnh nhân tử vong do di căn xa, 1 bệnh nhân tử vong do tiến triển tại chỗ, 2 bệnh

nhân tử vong do tiến triển tại chỗ và di căn xa). 1 bệnh nhân tử vong do truyền hóa chất ở bệnh nhân có di căn xa, 9 bệnh nhân tử vong do nguyên nhân khác. 2 bệnh nhân tử vong không rõ nguyên nhân nhưng không có tái phát trước đó. Trong số 76 bệnh nhân còn sống, 62 bệnh nhân không có tái phát, 4 bệnh nhân vẫn sống sau khi chẩn đoán tái phát, 6 bệnh nhân có di căn xa và 4 bệnh nhân vừa có tái phát vừa di căn xa [98]. Nghiên cứu của Dagan R và CS (2012) trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi tại đại học Florida từ năm 1980 đến năm 2008 với thời gian theo dõi trung bình 4,7 năm cho thấy thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ là 62% và sống thêm không bệnh là 59% [86]. Một nghiên cứu khác của Schreiber D và CS năm 2012 trên 788 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ từ năm 1988 đến năm 2006 cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm với những khối u $\leq 5\text{cm}$ thì không khác biệt giữa nhóm có điều trị tia xạ bổ trợ và không điều trị tia xạ bổ trợ, với nhóm khối u $> 5\text{cm}$ sống thêm toàn bộ 3 năm cải thiện rõ rệt ở nhóm có điều trị tia xạ bổ trợ từ 55,6% đến 73,4% ($P < 0,001$), sống thêm 3 năm không bệnh cải thiện từ 68,1% đến 80,6% ($P = 0,005$) [119]. Nghiên cứu khác của McGee L và CS (2013) trên 173 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ bổ trợ với liều tia trung bình 65 Gy (từ 49-74Gy) với thời gian theo dõi trung bình là 10,4 năm cho kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm là 70% [117]. Nghiên cứu của Huo CH và CS năm 2015 trên 6308 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ bổ trợ dựa trên dữ liệu ung thư quốc gia cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 52% so với nhóm không tia xạ bổ trợ là 41% [120]. Một nghiên cứu của Jeffrey S. Kneis và CS (2016) trên 162 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kèm theo tia xạ bổ trợ từ 1992 đến 2010 với thời gian theo dõi trung bình 5,1 năm cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là

76% thời gian sống thêm 5 năm không bệnh là 64%. Nghiên cứu cho thấy tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật bảo tồn chỉ làm giảm 44% nguy cơ tái phát hoặc tử vong ($P=0,069$) với những u có độ mô học cao [89].

Như vậy các nghiên cứu cho thấy tia xạ bổ trợ cải thiện sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân u kích thước $> 5\text{cm}$. Ngày nay với sự tiến bộ của phẫu thuật bảo tồn và tái tạo cùng với tiến bộ của điều trị bổ trợ, hiệu quả điều trị ngày càng được cải thiện, giảm tỷ lệ tái phát.

*** Tỷ lệ tái phát 5 năm**

Một trong những đặc tính quan trọng của ung thư phần mềm là hay tái phát tại chỗ sau điều trị, có những bệnh nhân tái phát nhiều lần sau điều trị mặc dù đã phẫu thuật rộng rãi và điều trị bổ trợ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo kết quả của bảng 3.29 và biểu đồ 3.4 cho thấy tỷ lệ tái phát sau 2 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng là 21,7%, 23,3% và 28,8%.

Nghiên cứu của Gronchi, P.G (2005) tại bệnh viện Milan, Italy trên 911 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị bảo tồn cho thấy có 226 bệnh nhân tái phát sau phẫu thuật trong đó 150 bệnh nhân tái phát 1 lần và 76 bệnh nhân tái phát hơn 2 lần sau phẫu thuật. Thời gian từ lúc phẫu thuật đến lúc tái phát lần đầu thay đổi từ 1 đến 201 tháng, với thời gian tái phát trung bình là 15 tháng. Tỷ lệ tái phát 5 năm ước tính 0,19 (độ tin cậy 95%, 0,17-0,22) [46]. Nghiên cứu của Tang YW và CS (2012) trên 73 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật từ 1995 – 2010 kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm là 24,6%. [129]. Một Nghiên cứu khác của Harati K và CS (2017) trên 643 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức từ năm 1996 đến năm 2016 kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm là 34,7% [9].

Như vậy so với các tác giả khác trên thế giới kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tái phát tương đương, có những bệnh nhân tái phát 1 lần,

tuy nhiên có những bệnh nhân tái phát nhiều lần. Trong thực hành lâm sàng chúng tôi đã gặp có bệnh nhân tái phát 7 lần sau điều trị ban đầu.

4.2.3.2. Các yếu tố liên quan đến sống thêm

4.2.3.2.1. Sống thêm và tái phát theo kích thước u.

*** Sống thêm theo kích thước u**

- Kích thước u là một yếu tố tiên lượng liên quan đến sống thêm, các bệnh nhân được phân chia theo kích thước của tổn thương nguyên phát gồm các nhóm: 5-<10cm, 10-<15cm và ≥ 15 cm. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.30 và biểu đồ 3.5 cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của nhóm u 5-<10cm, 10-<15cm và ≥ 15 cm tương ứng lần lượt là 73,8%, 55,9% và 39,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,016$. Khi các khối u càng lớn phát triển xâm lấn, đè đẩy mô lân cận, phát triển xâm lấn hoặc gần các cấu trúc giải phẫu quan trọng như xương, thần kinh, mạch máu lớn khi đó khả năng cắt rộng u giảm đi do phải bảo tồn các thành phần quan trọng này trong khi phẫu thuật bảo tồn chi.

Nghiên cứu của Jurgen Weitz và CS (2003) trên 1261 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị bảo tồn chi tại trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering, New York từ năm 1981 đến năm 2001, kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm khối u kích thước <5cm, 5-10cm và >10cm lần lượt là 75%, 62% và 51%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p<0,0001$ [122]. Nghiên cứu của PradhanA và CS (2006) trên 184 bệnh nhân UTPM chỉ kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm với nhóm $u \leq 10$ cm (100 bệnh nhân) là 74%, nhóm $u > 10$ cm (84 bệnh nhân) là 52%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,004$ [123].

Nghiên cứu của Joke M. Felderhof và Cs (2012) trên 118 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn chi kèm theo tia xạ bổ trợ kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm với nhóm khối $u \leq 5$ cm, >5-10cm và >10cm lần lượt là

82,4%, 64,2% và 56,3%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ [98]. Một nghiên cứu khác của Roi Dagan và CS (2013) trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn kết hợp với tia xạ tại Đại học Florida từ năm 1980 đến năm 2008, với thời gian theo dõi trung bình 4,7 năm, kết quả cho thấy thời gian sống 5 năm với nhóm khối u kích thước $\leq 5\text{cm}$, $>5-10\text{cm}$, $>10-15\text{cm}$ và $>15\text{cm}$ lần lượt là 86%, 66%, 52%, 52% và 36 % sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0003$ [86]. Nghiên cứu của Andrew J. Jacobs và CS (2015) trên 5203 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị bảo tồn chi gia đoạn 2004-2010 dựa trên số liệu của viện quốc gia ung thư Hoa Kỳ từ cơ sở dữ liệu của 18 khu vực địa lý đăng ký chiếm khoảng 28% dân số Hoa Kỳ, kết quả cho thấy thời gian sống thêm 5 năm với nhóm khối u $\leq 5\text{cm}$ là 75%, của nhóm khối u $>5\text{cm}$ là 58%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ [121].

Như vậy các nghiên cứu đều cho thấy kích thước u là yếu tố tiên lượng, khi khối u lớn nguy cơ di căn càng cao, hơn nữa với khối u lớn khả năng phẫu thuật cắt rộng khối u đạt được diện cắt an toàn cũng hạn chế hơn.

*** Tái phát liên quan với kích thước u**

Kích thước u cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan với tỷ lệ tái phát 5 năm, với những khối u càng lớn nguy cơ tái phát sau điều trị càng tăng lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả ở bảng 3.31 và biểu đồ 3.6 cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của các nhóm u kích thước $5- < 10\text{cm}$, $10- < 15\text{cm}$ và $\geq 15\text{cm}$ lần lượt là 17,2%, 39,1% và 47,8%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,013$.

Các nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy kích thước u là một yếu tố tiên lượng liên quan với tái phát. Nghiên cứu của Gunar K. Zagars và CS (2003) trên 1225 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn kèm tia xạ hỗ trợ tại bệnh viện đại học Texas cho thấy tỷ lệ tái phát cho nhóm u $5- < 10\text{cm}$ và nhóm u $> 10\text{cm}$ lần lượt là 16% và 23 %, sự khác biệt có

ý nghĩa với $p=0,019$ [124]. Jurgen Weitz và CS (2003) trên 1261 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị bảo tồn chỉ tại trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering, New York từ năm 1981 đến năm 2001, kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của nhóm $u < 5\text{cm}$, $5-10\text{cm}$ và $>10\text{cm}$ lần lượt là 18%, 23% và 28%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,05$ [122]. Nghiên cứu của Harati K và CS (2017) trên 643 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức từ năm 1996 đến năm 2016 kết quả cho thấy kích thước u là yếu tố tiên lượng liên quan với tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tái phát 5 năm của nhóm $u \leq 5\text{cm}$ và $>5\text{cm}$ lần lượt là 16,2% và 32,4%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,003$ [9].

Như vậy kích thước u là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát, khối u kích thước lớn hơn thì khả năng đạt được diện cắt rộng rãi khó hơn những khối u nhỏ, do vậy làm tỷ lệ tái phát tăng lên.

4.2.3.2.2. Tái phát và sống thêm theo độ sâu của u

*** Sống thêm theo độ sâu của u**

Những khối u thể u nông là những khối u nằm phía trên cân nông, thể u sâu là những khối u nằm phía dưới cân nông. Kết quả nghiên cứu của bảng 3.32 và biểu đồ 3.7 cho thấy thể u nông có 39 bệnh nhân, tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 87,4%, thể u sâu có 103 bệnh nhân, tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 52,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,0019$. Những thể u nông thường liên quan với tổ chức dưới da, khi phẫu thuật thường cắt rộng rãi khối u thuận lợi hơn, hay phát hiện khi khối u nhỏ hơn. Ngược lại khối u thể nông thường nằm sâu trong khối cơ, gần các thành phần quan trọng (xương, thần kinh, mạch máu lớn), hay phát hiện khi khối u kích thước đã lớn do vậy khả năng cắt rộng khối u khó khăn hơn.

Nghiên cứu của Jurgen Weitz và CS (2003) trên 1261 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị bảo tồn chỉ tại trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering, New York từ năm 1981 đến năm 2001, kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh của nhóm khối u thể nông là 58%, nhóm khối u thể sâu là 76%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$ [122]. Một nghiên cứu khác của Gunar K. Zagars và CS (2003) trên 1225 bệnh nhân UTPM được điều trị bảo tồn kết hợp với điều trị tia xạ tại trung tâm ung thư Anderson thuộc Đại học Texas, Houston, Texas cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm với nhóm u thể nông là 85% và với nhóm u thể sâu là 68%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$ [124]. Nghiên cứu của Gronchi, P.G (2005) trên 911 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị bảo tồn tại viện ung thư quốc gia Milan, Italy cho thấy sống thêm 5 năm của nhóm u thể nông và u thể sâu khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, với chỉ số nguy cơ $HR = 3,4$ [88]. Nghiên cứu của Harati K và CS (2017) trên 643 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức từ năm 1996 đến năm 2016 kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm không tái phát của nhóm u thể nông (245 bệnh nhân) là 78,2%, của nhóm u thể sâu (398 bệnh nhân) là 62,3%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,008$ [9].

Như vậy độ sâu của u là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống thêm sau điều trị.

*** Tái phát liên quan với độ sâu của u**

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo kết quả của bảng 3.33 và biểu đồ 3.8 cho thấy tỷ lệ tái phát thể u nông và u sâu lần lượt là 12,4% và 32,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,039$. Một trong những đặc tính của ung thư phần mềm là hay tái phát sau điều trị, những khối u ở sâu dưới cân nông, có xu hướng kích thước to hơn, liên quan nhiều với các cấu trúc quan trọng do vậy khả năng mổ rộng rãi khối u kém hơn các khối u nông.

Nghiên cứu của Harati K và CS (2017) trên 643 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức từ năm 1996 đến năm 2016 kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của nhóm u nông và nhóm u sâu lần lượt là 16% và 32,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,013$ [9]. Nghiên cứu của Kenneth R. Gundle và Cs (2018) trên 2217 bệnh nhân ung thư phần mềm được điều trị từ năm 1989 đến năm 2014 tại bệnh viện đại học Oregon, Portland, Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của nhóm u nông và u sâu có sự khác biệt với $p=0,030$, tỷ lệ HR là 1.5 với độ tin cậy 95% từ 1,1 đến 2,1 [132]. Một nghiên cứu khác của Masaya Sekimizu và CS (2019) trên 2827 bệnh nhân ung thư phần mềm chi và thân mình từ dữ liệu ung thư quốc gia Nhật Bản cho thấy có 241 bệnh nhân tái phát (8,5%) tỷ lệ tái phát của nhóm u nông và u sâu có sự khác biệt với $P<0,05$, tỷ lệ HR 2,16 với khoảng tin cậy 95% là 1,52-3,06 [133].

Như vậy độ sâu của u cũng là một yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến khả năng tái phát sau điều trị bảo tồn.

4.2.3.2.3. Tái phát và sống thêm theo độ mô học

*** Sống thêm liên quan với độ mô học**

Theo kết quả của bảng 3.34 và biểu đồ 3.9 cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của độ mô học I, II, và III lần lượt là: 91,4%, 72,8% và 44,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,0092$.

Nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình tỷ lệ sống thêm 3 năm của độ 1 là 85,0%, độ 2 (73,2%) và độ 3 (35,1%), sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p<0,0001$) [32]. Nghiên cứu của Jürgen Weitz và CS (2003) trên 1261 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị từ năm 1982 đến năm 2001 tại trung tâm ung thư Sloan-Kettering với thời gian theo dõi trung bình 55 tháng, kết quả cho thấy thời gian sống thêm 5 năm của nhóm bệnh nhân độ mô học thấp

và độ mô học cao lần lượt là: 75% và 55%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$ [122]. Nghiên cứu của Roi Dagan và CS (2013) trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ hỗ trợ tại đại học Florida từ năm 1980 đến năm 2008 với thời gian theo dõi trung bình là 4,7 năm, kết quả cho thấy thời gian sống thêm 5 năm toàn bộ với thể độ mô học thấp là 80%, với độ mô học cao là 56%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0,0001$ [86]. Nghiên cứu của Andrew J. Jacobs và CS (2015) trên bệnh nhân ung thư phần mềm chi, dựa trên dữ liệu của viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ thu thập số liệu từ 18 trung tâm, nghiên cứu số liệu từ những bệnh nhân điều trị giai đoạn 2004 – 2010 sống thêm theo độ mô học I, II, III, IV lần lượt là 89%, 80%, 57% và 48% sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,0001$ [121]. Một nghiên cứu khác của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị bảo tồn chi từ năm 1996 đến năm 2016 tại bệnh viện Đại học Bergmannsheil, Bochum, Germany, kết quả cho thấy thời gian sống thêm 5 năm của nhóm bệnh nhân độ mô học I (147 bệnh nhân), độ II (247 bệnh nhân) và độ III (249 bệnh nhân) lần lượt là: 79,9%, 60,5% và 51%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$ [110].

Như vậy độ mô học là yếu tố tiên lượng quan trọng. Các nghiên cứu đều cho thấy độ mô học liên quan chặt chẽ với sống thêm. Độ mô học cao (độ III) liên quan đến tiên lượng xấu, tỷ lệ phân bào, tỷ lệ nhân chia cao, khối u phát triển nhanh, di căn xa sớm.

*** Tái phát liên quan với độ mô học**

Độ mô học là một yếu tố tiên lượng liên quan đến sống thêm, tái phát. Độ mô học càng cao, khối u tiến triển càng nhanh, tiên lượng càng xấu. Kết quả nghiên cứu của bảng 3.35 và biểu đồ 3.10 cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của độ mô học 1 là 7,7%, độ mô học 2 là 15,4% và độ mô học 3 là 38,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,022$.

So sánh với các tác giả khác cho thấy. Nghiên cứu của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị bảo tồn chi từ năm 1996 đến năm 2016 tại bệnh viện Đại học Bergmannsheil, Bochum, Germany, kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát của độ mô học 1 là 21,1%, độ mô học 2 là 39,5%, độ mô học 3 là 39%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,003$ [110]. Nghiên cứu của Kenneth R. Gundle và Cs (2018) trên 2217 bệnh nhân ung thư phần mềm được điều trị từ năm 1989 đến năm 2014 tại bệnh viện đại học Oregon, Portland, Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của độ mô học 1 so với độ mô học 3 có sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,02$, tỷ lệ HR=2.0 với khoảng tin cậy 95% từ 1,1 đến 3,6 [132]. Nghiên cứu của Özlem Yetmen Dogan và CS (2019) trên 114 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với tia xạ bổ trợ tại bệnh viện đại học Saglik Bilimleri, Istanbul, Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của độ mô học 1 là 19,5%, độ mô học 2 là 24,9% và độ mô học 3 là 36,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ [64].

Như vậy các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy độ mô học là một yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến khả năng tái phát sau điều trị.

4.2.3.2.4. Tái phát và sống thêm theo phương pháp phẫu thuật

*** Sống thêm liên quan với phương pháp phẫu thuật**

Trong nghiên cứu của chúng tôi về mối liên quan giữa sống thêm với phương pháp phẫu thuật, kết quả của bảng 3.36 và biểu đồ 3.11 cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm của phẫu thuật cắt rộng $u \geq 1\text{cm}$ và cắt u diện cắt $<1\text{cm}$ lần lượt là 67% và 55.5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,154$. Phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng nhất đối với ung thư phần mềm, cắt rộng mô lành xung quanh khối u với diện cắt an toàn nhằm giảm khả năng tái

phát và tăng tỷ lệ sống thêm, tất cả bệnh nhân được làm giải phẫu bệnh diện cắt, đảm bảo diện cắt âm tính.

Nghiên cứu của Vraa S và CS (2001) trên 152 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật tại trung tâm Sarcoma ở Aarhus, Đan mạch kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của phẫu thuật cắt rộng u và cắt u tiếp cận lần lượt là 59% và 60%, không có sự khác biệt [124]. Nghiên cứu của Pradhan và Cs (2006) trên 184 bệnh nhân ung thư phần mềm chi cho thấy sống thêm 5 năm toàn bộ của phương pháp cắt rộng u và cắt u tiếp cận lần lượt là 66% và 59%, $p=0,47$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [123]. Một nghiên cứu khác của Roi Dagan và Cs (2012) trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị từ năm 1980 đến năm 2018 tại đại học Florida tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của phương pháp cắt u tiếp cận và cắt rộng u lần lượt là 56% và 66%, sự khác biệt không có ý nghĩa với $P = 0,428$ [86]. Nghiên cứu của Rima Ahmad và CS (2016) trên 382 bệnh nhân ung thư phần mềm chi và thân mình tại bệnh viện đa khoa Massachusetts, tác giả nghiên cứu độ rộng của diện cắt ảnh hưởng đến các yếu tố trong đó có sống thêm, kết quả cho thấy sống thêm 5 năm toàn bộ đối với diện cắt âm tính và dương tính lần lượt là 82% và 69%, khác biệt có ý nghĩa $p=0,009$. Với bệnh nhân có diện cắt âm tính tác giả chia ra độ rộng của diện cắt là cắt $\leq 1\text{mm}$, $>1\text{ mm}$ và $\leq 5\text{mm}$, $>5\text{mm}$ kết quả sống thêm toàn bộ lần lượt là 81%, 68% và 100%, sự khác biệt không có ý nghĩa $p=0,064$ [128]. Nghiên cứu của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị triệt căn tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức kết quả cho thấy tỷ lệ sống 5 năm của nhóm u diện cắt dương tính và âm tính lần lượt là 80% và 61,1%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,004$. Tuy nhiên với những bệnh nhân diện cắt âm tính tác giả chia ra diện cắt $\leq 1\text{mm}$, $>1\text{ mm}$ và $\leq 5\text{mm}$, $>5\text{mm}$ tỷ lệ sống thêm lần lượt là 79,2%, 78,1% và 76,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa

với $p=0,607$, kết quả cho thấy phẫu thuật ung thư phần mềm đạt được diện cắt âm tính là quan trọng nhất, tỷ lệ sống thêm không phụ thuộc vào độ xa của diện cắt [110].

Như vậy mức độ rộng của diện cắt ít ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ, phẫu thuật cắt khối u đạt được diện cắt vi thể âm tính là yếu tố quan trọng nhất đối với phẫu thuật ung thư phần mềm.

*** Tái phát liên quan với phương pháp phẫu thuật**

Trong nghiên cứu của chúng tôi về liên quan giữa tái phát với phương pháp phẫu thuật kết quả của bảng 3.37 và biểu đồ 3.12 cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của phương pháp cắt rộng u diện cắt $\geq 1\text{cm}$ và cắt u diện cắt $<1\text{cm}$ lần lượt là 18,4% và 40,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Đặc điểm của ung thư phần mềm là hay tái phát sau phẫu thuật. Ngày nay do tiến bộ của các phương pháp điều trị, gần như các khối ung thư phần mềm chi đều có chỉ định bảo tồn. Với các khối u lớn nằm sát các mạch máu, thần kinh khi phẫu thuật bảo tồn diện cắt không đủ rộng rãi khiến tỷ lệ tái phát cao hơn.

Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng chấp nhận rộng rãi mối liên quan giữa diện cắt phẫu thuật với tỷ lệ tái phát. Trong một nghiên cứu của Vraa và CS (2001) trên 152 bệnh nhân ung thư phần mềm tại trung tâm Sarcoma ở Aarhus, Đan Mạch cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm đối với phương pháp cắt u triệt căn, cắt rộng u và cắt u tiếp cận lần lượt là 11%, 5% và 21%, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát tại chỗ giữa phương pháp cắt rộng u và cắt u tiếp cận. Hơn nữa, phân tích đa biến cho thấy diện cắt phẫu thuật là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan với tái phát [124].]. Nghiên cứu của Tang YW và CS (2012) trên 73 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật từ 1995 – 2010 kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm là 24,6%. Tỷ lệ tái phát của phương pháp cắt rộng u và cắt u tiếp cận lần lượt là 11,6% và 45,5%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p<0,05$ [129]. Một nghiên cứu khác của Kainhofer V và CS

(2016) cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của diện cắt R0 và R1 lần lượt là 9,5% và 36,7%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ [130]. Nghiên cứu của Gundle KR và CS (2018) cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm với diện cắt R0, R1 và R2 lần lượt là 6%, 17% và 38% [131].

Như vậy độ rộng của diện cắt là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật bảo tồn chi.

4.2.3.2.5. Sống thêm và tái phát liên quan với liều xạ trị

*** Sống thêm liên quan với liều xạ trị**

Sống thêm liên quan với liều xạ theo kết quả của biểu đồ 3.13. và bảng 3.38 cho kết quả tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của liều xạ 50Gy và 60Gy lần lượt là 61,1% và 65,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,418$. Điều này cho thấy liều xạ không có vai trò làm tăng thời gian sống thêm toàn bộ.

Nghiên cứu của Joeke M. Felderhof và CS (2013) trên 118 bệnh nhân UTPM chi được phẫu thuật bảo tồn chi kèm theo tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật cho kết quả tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ của liều xạ ≤ 56 Gy, 60 Gy và 66 Gy lần lượt là 66,7%, 69,3% và 80,0% sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,92$ [98]. Nghiên cứu của Jeffrey S. Kneisl và CS (2017) trên 120 bệnh nhân ung thư phần mềm chi qua phân tích đơn biến cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 nhóm có tia xạ và không tia xạ không có sự khác biệt với $p = 0,128$, tỷ xuất nguy cơ 0,560 và khoảng tin cậy 0,263-1,193 [89]. Nghiên cứu của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị triệt căn tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của nhóm không xạ trị bổ trợ và có xạ trị bổ trợ lần lượt là 81,8% và 73,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,185$ [110]. Một nghiên cứu khác của Özlem Yetmen Dogan và CS (2018) trên 114 bệnh nhân UTPM chi được phẫu thuật bảo tồn kèm tia xạ bổ trợ tại Bệnh viện

Đại học Cerrahpasa, Istanbul cho kết quả tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ của nhóm u được tia xạ bổ trợ $< 60\text{Gy}$ và $\geq 60\text{Gy}$ lần lượt là 76,9% và 75,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa $p=0,8$ [64].

Như vậy kết quả nghiên cứu cho thấy liều xạ không làm thay đổi thời gian sống thêm toàn bộ, đồng thời các nghiên cứu khác cũng cho thấy tia xạ bổ trợ không cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ.

*** Tái phát liên quan với liều xạ**

Tỷ lệ tái phát liên quan với liều xạ theo kết quả của biểu đồ 3.14. và bảng 3.39 cho kết quả tỷ lệ tái phát của liều xạ 50Gy và 60Gy lần lượt là 29,2% và 26,4%, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,362$.

Nghiên cứu của A. Gronchi và CS năm 2011 trên 1094 bệnh nhân UTPM chỉ được phẫu thuật bảo tồn chi triệt căn từ năm 1987 đến năm 2007 tại Viện ung thư quốc gia, Milan, Italy cho thấy tỷ lệ sống thêm không tái phát của nhóm u có tia xạ bổ trợ và không tia xạ bổ trợ có sự khác biệt với $p=0,0201$, tỷ xuất nguy cơ 0,68 và khoảng tin cậy 0,49-0,94 [46]. Nghiên cứu của Jeffrey S. Kneisl và CS (2017) trên 120 bệnh nhân ung thư phần mềm chi qua phân tích đơn biến cho thấy tỷ lệ tái phát của 2 nhóm có tia xạ và không tia xạ có sự khác biệt với $p=0,0201$, tỷ xuất nguy cơ 0,68 và khoảng tin cậy 0,49-0,94 [89]. Nghiên cứu của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị triệt căn tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm không tái phát của nhóm u không tia xạ bổ trợ và có tia xạ bổ trợ là 61,3% và 70,5%, sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,002$ [110].

Như vậy kết quả nghiên cứu cho thấy liều xạ không làm thay đổi tỷ lệ tái phát, tuy nhiên các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới cho thấy tia xạ bổ trợ sau phẫu thuật cải thiện thời gian sống thêm không tái phát.

4.2.3.2.6. Một số yếu tố khác khác liên quan đến sống thêm và tái phát

Theo bảng 3.40 qua phân tích một số yếu tố tuổi, giới, vị trí u liên quan đến sống thêm toàn bộ và tái phát, kết quả cho thấy không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Về sống thêm theo nhóm tuổi ≤ 50 và > 50 lần lượt là 66,9% và 59,4%, $p = 0,646$, sống thêm theo giới nam 62,9% và nữ 64,2%, $p = 0,537$, sống thêm theo vị trí u chi trên 68,6% và chi dưới 63,0%, $p = 0,977$. Về tái phát theo nhóm tuổi ≤ 50 và > 50 lần lượt là 31,4% và 27,5%, $p = 0,817$, tái phát theo giới nam 30,2% và nữ 26,9%, $p = 0,613$, tái phát theo vị trí u chi trên 32,7% và chi dưới 23,1%, $p = 0,306$.

Nghiên cứu của Gronchi, P.G (2005) trên 911 bệnh nhân UTPM chi được điều trị bảo tồn cho thấy kết quả sống 5 năm toàn bộ của nhóm tuổi ≤ 50 là 67,4% của nhóm tuổi > 50 là 71,3% sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,713$ [88]. Nghiên cứu của A. Pradhan và CS (2005) trên 189 bệnh nhân ung thư phần mềm chi tại bệnh viện ung thư Birmingham, England cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của nam giới và nữ giới lần lượt là 18,9% và 14,4%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,44$ [123]. Nghiên cứu của Jeffrey S. Kneisl và CS (2017) trên 120 bệnh nhân ung thư phần mềm chi độ cao tác giả so sánh sống thêm 5 năm giữa 2 nhóm tuổi ≤ 50 (44BN) và > 50 (76BN) cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tuổi với $p > 0,05$, tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ giữa nam và nữ theo phân tích đơn biến không có ý nghĩa thống kê với $P = 0,168$, chỉ số nguy cơ tích lũy $HR = 0,442$. Không có sự khác biệt về sống thêm 5 năm với nhóm u chi trên (29 bệnh nhân) và nhóm u chi dưới (91 bệnh nhân) với $p = 0,585$, chỉ số nguy cơ tích lũy $HR = 1,244$ [89]. Nghiên cứu của Joeke M. Felderhof và CS (2013) trên 118 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được phẫu thuật bảo tồn chi kèm tia xạ hỗ trợ, kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm > 50 tuổi và ≤ 50 tuổi lần lượt là 8,7% và 12,2%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,68$, tỷ lệ sống thêm 5 năm

với nhóm khối u chi trên (29 bệnh nhân) là 63%, khối u chi dưới (89 bệnh nhân) là 71,4%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0.38$ [97]. Nghiên cứu của Harati K và CS (2017) trên 643 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức từ năm 1996 đến năm 2016 kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát 5 năm của nhóm > 50 tuổi và ≤ 50 tuổi lần lượt là 32,4% và 22,7% sự khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,093$, tỷ lệ sống thêm 5 năm của nhóm u chi trên (212 bệnh nhân) là 60,6%, của nhóm u chi dưới (431 bệnh nhân) là 68%, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,095$, tỷ lệ tái phát của nhóm u chi trên và chi dưới lần lượt là 39,4% và 32%, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,096$ [9].

4.2.3.2.7. Các yếu tố tiên lượng theo phân tích đa biến

*** Các yếu tố tiên lượng liên quan với sống thêm toàn bộ theo phân tích đa biến.**

Phân tích theo phương pháp hồi quy Cox thì các yếu tố kích thước u, mức độ biệt hóa mô học và độ sâu của u là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng thời gian sống thêm ($p<0,05$). Kích thước u có tỷ suất nguy cơ 1,265; khoảng tin cậy 95% là 1,113-1,521 ($p=0,002$). Như vậy, kích thước u từ 5-<10cm, 10-<15cm và ≥ 15 cm nguy cơ tử vong tăng lên 1,265 lần. Độ sâu của u có tỷ suất nguy cơ 1,471; khoảng tin cậy 95% là 1,122-1,923 ($p=0,016$). Như vậy từ u thể sâu có nguy cơ tử vong 1,471 lần so với u thể nông. Độ mô học khối u có tỷ suất nguy cơ 2,613; khoảng tin cậy 1,213-5,691 ($p=0,009$). Như vậy độ mô học từ độ I, độ II đến độ III thì nguy cơ tử vong tăng lên 2,613 lần.

Tương tự nghiên cứu A. Gronchi và CS (2011) trên 911 bệnh nhân ung thư phần mềm chi, phân tích đa biến cho thấy kích thước u (tỷ suất nguy cơ 1,9; khoảng tin cậy 1,4-2,5 ($p<0,001$)), độ sâu của u (tỷ suất nguy cơ 3,4; khoảng tin cậy 2,0 -5,7 ($p<0,001$)), độ mô học (tỷ suất nguy cơ 3,3; khoảng tin cậy 1,9-5,6 ($p<0,001$)) là những yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống thêm [46].

Nghiên cứu của Roi Dagan và CS (2013) trên 317 bệnh nhân ung thư phần mềm chi, phân tích đa biến cho thấy độ mô học, kích thước khối u là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sống thêm $p < 0,05$ [86].

Nghiên cứu của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị triệt căn tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức cho thấy kích thước khối u (tỷ suất nguy cơ 1,23; khoảng tin cậy 1,12-2,20 ($p=0,00254$)), độ mô học (tỷ suất nguy cơ 3,33; khoảng tin cậy 1,06-5,46 ($p=0,001$)), độ sâu của u (tỷ suất nguy cơ 2,30; khoảng tin cậy 1,20-4,12 ($p=0,010$)) và diện cắt (tỷ suất nguy cơ 2,85; khoảng tin cậy 1,45-5,61 ($p=0,002$)) là những yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sống thêm $p < 0,05$ [110].

Nghiên cứu của Masaya Sekimizu và CS (2019) trên 2827 bệnh nhân ung thư phần mềm chi và thân mình cho thấy các yếu tố kích thước u, độ sâu của u, thể mô bệnh học và độ mô học là những yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sống thêm $p < 0,05$ [136].

Như vậy các nghiên cứu khác cũng cho thấy kích thước u, độ sâu của u và độ mô học là những yếu tố tiên lượng độc lập qua phân tích đa biến. Những đặc tính này liên quan đến khả năng cắt rộng triệt căn khối u, mức độ tiến triển của khối u.

*** Các yếu tố tiên lượng liên quan với tái phát theo phân tích đa biến.**

Phân tích theo phương pháp hồi quy Cox thì các yếu tố kích thước u, mức độ biệt hóa mô học, độ sâu của u và phương pháp phẫu thuật là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng tới tỷ lệ tái phát ($p < 0,05$). Các nhóm kích thước u có tỷ suất nguy cơ 2,524; khoảng tin cậy 95% là 1,815-2,962; $p=0,0078$. Các nhóm bệnh nhân theo độ nông sâu của u có tỷ suất nguy cơ 1,721; khoảng tin cậy 95% là 1,328-2,435; $p=0,0231$. Các nhóm bệnh nhân có độ mô học biệt hóa khác nhau có tỷ suất nguy cơ 3,146; khoảng tin cậy 95% là 1,768-4,941; $p=0,0026$. Các nhóm bệnh nhân có phương pháp phẫu thuật

cắt rộng u và cắt u tiếp cận có tỷ suất nguy cơ 1,863; khoảng tin cậy 95% là 1,248-2,583; 0,0013.

Nghiên cứu của Gronchi, P.G (2005) tại bệnh viện Milan, Italy trên 911 bệnh nhân UTPM chỉ được điều trị bảo tồn cho thấy độ sâu của u (tỷ suất nguy cơ 1,60; khoảng tin cậy 1,05-2,60 ($p=0,0467$)), tình trạng diện cắt (tỷ suất nguy cơ 1,94; khoảng tin cậy 1,37-2,73 ($p=0,0002$)), tia xạ bổ trợ (tỷ suất nguy cơ 0,68; khoảng tin cậy 0,49-0,94 ($p=0,0201$)) là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sống thêm không tái phát [46]. Nghiên cứu của Kamran Harati và CS (2017) trên 783 bệnh nhân ung thư phần mềm chi được điều trị triệt căn tại bệnh viện đại học Bergmannsheil, Bochum, Đức cho thấy kích thước u (tỷ suất nguy cơ 1,84; khoảng tin cậy 1,19-2,84 ($p=0,006$)), độ mô học (tỷ suất nguy cơ 2,16; khoảng tin cậy 1,42- 3,28 ($p<0,001$)), độ sâu của u (tỷ suất nguy cơ 2,85; khoảng tin cậy 1,45-5,61 ($p=0,010$)) và diện cắt (tỷ suất nguy cơ 2,66; khoảng tin cậy 1,68-4,22 ($p<0,001$)) là những yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sống thêm không tái phát $p<0,05$ [110]. Nghiên cứu của Masaya Sekimizu và CS (2019) trên 2827 bệnh nhân ung thư phần mềm chi và thân mình cho thấy kích thước u (tỷ suất nguy cơ 1,95; khoảng tin cậy 1,31-2,92 ($p=0,001$)), độ mô học (tỷ suất nguy cơ 2,43; khoảng tin cậy 1,48-3,99 ($p<0,001$)) và tình trạng diện cắt (tỷ suất nguy cơ 3,12; khoảng tin cậy 2,22-4,37 ($p<0,001$)) là những yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sống thêm không tái phát $p<0,05$ [136].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 142 bệnh nhân ung thư phần mềm chi với khối u kích thước $\geq 5\text{cm}$ được điều trị phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với điều trị hỗ trợ tại bệnh viện K từ T1/2014 đến 08/2018, kết quả như sau

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Tuổi mắc bệnh trung bình 50.37 ± 16.68 . Tỷ lệ nam/nữ 1.15
- Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là nổi u 92,3%, u di động hạn chế 57,1%
- Vị trí u hay gặp nhất ở đùi 59,2%
- U kích thước 5-<10cm chiếm cao nhất 61,3%, 10-<15cm chiếm 19,1%, 15-<20cm chiếm 10,5% và $\geq 20\text{cm}$ chiếm 9,1%.
- 84,5% khối u có cường độ tín hiệu không đồng nhất trên phim chụp MRI, 71,1% có bờ khối u không đều.
- Thở u nông chiếm 27,5%, thở u sâu chiếm 72,5%.
- Thở sarcom đa hình không biệt hóa chiếm cao nhất 21,1%.
- Độ mô học 3 chiếm cao nhất 52,1%, độ 2 chiếm 32,4% và độ 1 chiếm 15,5%.
- Thở u sâu có xu hướng gặp tỷ lệ khối u kích thước lớn hơn thở u nông, độ mô học 3 gặp ở nhóm u kích thước $\geq 10\text{cm}$ nhiều hơn có ý nghĩa ($p<0,05$).

2. Kết quả điều trị

- Phẫu thuật cắt rộng u đơn thuần chiếm 85,2%.
- Cắt rộng u diện cắt $\geq 1\text{cm}$ chiếm 52,8%, cắt u diện cắt $<1\text{cm}$ chiếm 47,2%
- Phương pháp cắt u liên quan với kích thước u và độ sâu của u ($p<0,005$).
- Biến chứng phù bạch huyết chiếm 23,2%, đa số thể nhẹ chiếm 16,9%.
- Biến chứng da cấp tính đa số gặp thể nhẹ (độ 1) chiếm 59,2%.
- Biến chứng muộn do tia xạ trên da chiếm 45,1%, đa số gặp thể nhẹ (độ 1) 37,4%. Hạn chế vận động khớp hiểm gặp 7,8%. Phù chi chiếm 18,1%.

- Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 63,2%. Sống thêm 5 năm không bệnh là 54,7%. Tỷ lệ tái phát 5 năm là 28,8%.
- Sống thêm 5 năm toàn bộ của u kích thước 5-<10cm là 73,8%, 10-<15cm là 55,9%, ≥ 15 cm là 39,7%, $p = 0,016$.
- Sống thêm 5 năm toàn bộ của thể u nông 87,4%, thể u sâu 52,3%, $p=0,019$.
- Sống thêm 5 năm toàn bộ của độ mô học 1 là 94,1%, độ 2 là 72,8%, độ 3 là 44,1%, $p=0,0092$.
- Tỷ lệ tái phát 5 năm của u 5-<10cm 17,2%, u 10-<15cm 39,1%, u ≥ 15 cm 47,8%, $p=0,013$.
- Tỷ lệ tái phát 5 năm của u thể nông 12,4%, u thể sâu 32,2%, $p=0,039$.
- Tỷ lệ tái phát của độ mô học 1 là 7,7%, độ 2 là 15,4%, độ 3 là 38,8%, $p=0,022$.
- Tỷ lệ tái phát của phương pháp cắt rộng u là 18,4%, cắt u diện cắt < 1cm là 40,9%, $p=0,003$.
- Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ liên quan độc lập với kích thước u, độ mô học và độ sâu của u theo phân tích đa biến.
- Tỷ lệ tái phát 5 năm liên quan độc lập với kích thước u, độ mô học, độ sâu của u và phương pháp phẫu thuật.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu này, chúng ta thấy phẫu thuật bảo tồn chi kết hợp với điều trị tia xạ bổ trợ mang lại hiệu quả đáng khích lệ, tỷ lệ và thời gian sống thêm cao, giảm tỷ lệ tái phát, điều này khẳng định vai trò của phẫu thuật bảo tồn chi và điều trị tia xạ bổ trợ đối với những khối u kích thước $\geq 5\text{cm}$. Qua nghiên cứu chúng tôi kiến nghị

Khối ung thư phần mềm chi chưa có di căn, chưa xâm lấn thần kinh, mạch máu lớn, chưa mất chức năng chi nên thực hiện phương pháp điều trị bảo tồn chi tối đa mang lại kết quả tốt về mặt ung thư học cũng như về mặt chức năng.

CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đoàn Trọng Tú, Nguyễn Đại Bình và CS (2019). Một số đặc điểm lâm sàng và phẫu thuật bảo tồn chi ung thư phần mềm. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 11, số 1, 2019, 47-51.

2. Đoàn Trọng Tú, Nguyễn Đại Bình và CS (2019). Kết quả sống 5 năm và một số yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân được điều trị bảo tồn ung thư phần mềm chi. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tháng 11, số 1, 2019, 26-30.

3. Đoàn Trọng Tú, Nguyễn Đại Bình (2019). Kết quả tái phát 5 năm và một số yếu tố tiên lượng của điều trị bảo tồn chi ung thư phần mềm. *Tạp chí Y Học Việt Nam*, số 1 và 2, tháng 1- 2020, trang 18-21.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fletcher, C. D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P., Mertens, F (2013). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. *WHO Classification of Tumours, Volume 5*.
2. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, et al (1987). Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1987, 205 - 349.
3. Robert M Corey, Katrina Swett, and William G Ward (2014). Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: a national cancer database report. *Cancer Med.* 2014 Oct; 3(5): 1404–1415.
4. McKeeMD, LiuDF, BrooksJJ, et al (2004). The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004, 85, 68-76.
5. Robert M Corey, Katrina Swett, and William G Ward et al (2015). Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: a national cancer database report. *Cancer Med.* 2014 Oct, 3(5), 1404–1415.
6. Nguyễn Đại Bình (2013): Phẫu thuật ung thư phần mềm. *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học, tr456-479.
7. Seungcheol Kang, Han-Soo Kim, Eun-Seok Choi et al (2015). Incidence and Treatment Pattern of Extremity Soft Tissue Sarcoma in Korea, 2009-2011: A Nationwide Study Based on the Health Insurance Review and Assessment Service Database. *Cancer Res Treat.* 2015 Oct, 47(4), 575–582.
8. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al (2006). Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2006, 14, 859.
9. Harati K, Goertz O, Pieper A, Daigeler A et al (2017). Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: Surgical Margins Can Be Close as Long as the

Resected Tumor Has No Ink on It. *Oncologist*. 2017 Nov;22(11):1400-1410. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0498. Epub 2017 Jul 24

10. Fein DA, Lee WR, Lanciano RM, et al (2005).Management of extremity soft tissue sarcomas with limb-sparing surgery and postoperative irradiation: do total dose, overall treatment time, and the surgery-radiotherapy interval impact on local control?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005,32:969.

11. Panagiotis Tsagozis, Otte Brosjö, Mikael Skorpil (2018).Preoperative radiotherapy of soft-tissue sarcomas: surgical and radiologic parameters associated with local control and survival. *Clinical Sarcoma Research volume 8, Article number: 19 (2018)*.

12. Canter RJ, Beal S, Borys D, et al (2010):“Interaction of histologic subtype and histologic grade in predicting survival for soft-tissue sarcomas”. *J Am Coll Surg* 2010,210, 191.

13. Nguyễn Đại Bình (2016). Sarcom phần mềm. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp*, Nhà xuất bản y học, tr 425-443.

14. Julia A Bridge (2014): The role of cytogenetics and molecular diagnostics in the diagnosis of soft-tissue tumors. *Modern Pathology* 27, S80-S97.

15. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, et al (2010). Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *NatGenet* 2010; 42:715.

16. Italiano A, Bianchini L, Keslair F, et al (2008). HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int J Cancer* 2008; 122:2233.

17. Anna Abramowicz, Monika Gos (2015). Neurofibromin – protein structure and cellular functions in the context of neurofibromatosis type I pathogenesis. *Postepy Hig Med Dosw* 2015; 69 : 1331-1348.

18. Wafik S. El-Deiry (2016). P53(WAF1) Mediates Cell-Cycle Inhibition, Relevant to Cancer Suppression and Therapy. *10.1158/0008-5472.CAN-16-2055*.

19. Yang CY, Liao JY, Huang WJ, et al (2015). Targeted next-generation sequencing of cancer genes identified frequent TP53 and ATRX mutations in leiomyosarcoma. *Am J Transl Res* 2015; 7:2072.

20. Italiano A, Bianchini L, Keslair F, et al (2008). HMGA2 is the partner of MDM2 in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas whereas CDK4 belongs to a distinct inconsistent amplicon. *Int J Cancer* 2008; 122:2233.

21. Manoso MW, Frassica DA, Deune EG, Frassica FJ (2005). Outcomes of re-excision after unplanned excisions of soft-tissue sarcomas. *J Surg Oncol* 2005; 91:153.

22. Funovics PT, Vaselec S, Panotopoulos J, et al (2010). The impact of re-excision of inadequately resected soft tissue sarcomas on surgical therapy, results, and prognosis: A single institution experience with 682 patients. *J Surg Oncol* 2010; 102:626.

23. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, et al (2012). Primary excision compared with re-excision of extremity soft tissue sarcomas--is anything new? *J Surg Oncol* 2012; 105:662.

24. Nguyễn Đại Bình (2016). Ung thư phần mềm. Hướng dẫn *chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp*. Nhà xuất bản Y học, 425-439.

25. Nguyễn Xuân Cừ, Bùi Diệu (2011), Cơ sở vật lý và những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị trong ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

26. Tikhonova IA, Jones-Hughes T, Dunham J, Warren FC, Robinson S, Stephens P, Hoyle M (2018). Olaratumab in Combination with Doxorubicin for the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Evidence Review Group Perspective of a National Institute for Health and Care Excellence Single *Technology Appraisal*. *Pharmacoeconomics*. 2018 Jan;36(1):39-49.

27. Coens C, van der Graaf WT, Blay JY et al (2015). Health-related quality-of-life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-a European Organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group global network study (EORTC 62072). *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):2933-41

28. ItalianoA, DelvaF, Mathoulin-PelissierS, et al (2010). Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol* 2010, 21, 2436-2441.

29. Fakhrai N, Ebm C, Kostler WJ, et al (2010). Intensified adjuvant IFADIC chemotherapy in combination with radiotherapy versus radiotherapy alone for soft tissue sarcoma: long-term follow-up of a prospective randomized feasibility trial. *Wien Klin Wochenschr* 2010, 122:614-619.

30. Nguyễn Đại Bình (2000). Kết quả điều trị ung thư phần mềm tại Bệnh viện K 1994-1997. *Tạp chí thông tin Y dược*. 2001. Số chuyên đề Ung thư, 154-158.

31. Nguyễn Đại Bình (2001). Tái phát, di căn, sống thêm sau điều trị ung thư phình mô chi qua theo dõi 3-5 năm tại Bệnh viện K Hà Nội. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2001. Số đặc biệt chuyên đề Ung thư, 430-435.
32. Nguyễn Đại Bình (2003). *Nghiên cứu sinh thiết kim lớn xếp độ mô bệnh học và một số yếu tố tiên lượng của sarcoma mô mềm tại bệnh viện K. Luận văn Tiến sĩ Y học*. Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
33. Nguyễn Đại Bình, Đoàn Hữu Nghị (2002). Sống thêm 5 năm sau phẫu thuật bảo tồn chi ung thư phình mô. *Tạp chí YHTh*. 2002 (431). *Chuyên đề Ung thư học*, 172-175.
34. Baratti D, Pennacchioli E, Casali PG, et al (2007). Epithelioid sarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007; 14, 3542.
35. Sakharpe A, Lahat G, Gulamhusein T, et al (2011). Epithelioid sarcoma and unclassified sarcoma with epithelioid features: clinicopathological variables, molecular markers, and a new experimental model. *Oncologist* 2011, 16:512.
36. Nguyễn Thị Hải Anh, Nguyễn Đại Bình và CS (2007). Kết quả điều trị UTPM chi tại bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học_hội thảo quốc gia phòng chống ung thư* 2008, 416-420.
37. Ngô Trường Sơn (2007). *Đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh và kết quả điều trị UTPM vùng thân mình tại Bệnh viện K*. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
38. Nguyễn Đại Bình, Đoàn Trọng Tú (2013). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phình mô bằng phẫu thuật kết hợp với điều trị hỗ trợ tại Bệnh viện K từ 2009-2011. *Tạp chí ung thư học_hội thảo quốc gia phòng chống ung thư HCM* 2013, 312-317.

39. Blazer DG 3rd, Lazar AJ, Xing Y, et al (2009).Clinical outcomes of molecularly confirmed clear cell sarcoma from a single institution and in comparison with data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. *Cancer* 2009; 115:2971.

40. Sinha S, Peach AH (2010).Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ* 2010; 341:c7170.

41. Hussein R, Smith MA (2005).Soft tissue sarcomas: are current referral guidelines sufficient?. *Ann R Coll Surg Engl* 2005, 87:171.

42. Rehders A, Stoecklein NH, Poremba C, et al (2009).Reexcision of soft tissue sarcoma: sufficient local control but increased rate of metastasis. *World J Surg* 2009; 33:2599.

43. Habib Reshadi, MD, Alireza Rouhani, MD, Saeid Mohajerzadeh, MD (2014): Prevalence of Malignant Soft Tissue Tumors in Extremities: An Epidemiological Study in Syria. *Arch Bone Jt Surg.* 2014 Jun; 2(2): 106–110

44. Wu JS, Hochman MG (2009).Soft-tissue tumors and tumorlike lesions: a systematic imaging approach. *Radiology.* 2009, 253:297–316.

45. François Crettenand, David Martin, Stéphane Cherix, Nicolas Demartines (2018). ccurrence and prognosis of lymph node metastases in patients selected for isolated limb perfusion with soft tissue sarcoma.*J Cancer* 2018; 9(18):3311-3315. doi:10.7150/jca.25696

46. A. Gronchi R, Miceli C, Colombo P et al (2011). Primary extremity soft tissue sarcomas: outcome improvement over time at a single institution. *Annals of Oncology*, Volume 22, Issue 7, 1 July 2011, 1675–1681.

47. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D (1987).Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1987 Apr; 205(4):349-59.

48. Emily Z. Keung a , Yi-Ju Chiang a , Rachel K. Voss (2017). Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *EJSO 44 (2018)* 170-177.
49. Johannesmeyer D¹, Smith V, Cole DJ, Esnaola NF, Camp ER. (2013). The impact of lymph node disease in extremity soft-tissue sarcomas: a population-based analysis. *Am J Surg. 2013 Sep;206(3):289-95.*
50. Gandhi J, Mehta S, Patel T, Gami A, Shah M, Jetly D (2017).Metastasis of soft tissue sarcomas in lymph node: A cytomorphological study.*Diagn Cytopathol. 2017 Sep;45(9):784-788.*
51. AJCC (American Joint Committee on Cancer) (2010).Cancer Staging Manual.7th edition, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010.291.
52. Seungcheol Kang, Han-Soo Kim, Sungju Kim et al (2014). Post-metastasis survival in extremity soft tissue sarcoma: A recursive partitioning analysis of prognostic factors. *European Journal of Cancer, Volume 50, Issue 9, June 2014*, pages 1649-1656
53. Tomoki Nakamura, Akihito Matsumine, Takao Matsubara, Kunihiro Asamuma, Rui Miimi, Atsumasa Uchida and Akihiro Sudo (2011).Retrospective analysis of metastatic sarcoma patients. *Oncol Lett.* 2011 Mar; 2(2): 315–318.
54. Mark J. Kransdorf , Mark D. Murphey et al (2016). maging of Soft-Tissue Musculoskeletal Masses: Fundamental Concepts. *RadioGraphicsVol. 36, No. 6.*
55. Dakshesh B. Patel, George R. Matcuk Jr (2018). Imaging of soft tissue sarcomas. *RadiologyVol 7, No 4 (August 2018).*

56. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF (2003). Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 2003; 217:72.
57. Elias DA, White LM, Simpson DJ (2003). Osseous invasion by soft-tissue sarcoma: assessment with MR imaging. *Radiology*. 2003;229:145–152.
58. Athia C. Tsili, Maria I. Argyropoulou, Loukas G. Astrakas, Ekaterini A. Ntoulia (2013), Dynamic contrast-enhanced subtraction MRI for Characterizing imaging contribute to the characterization. *J Med Case Rep*. 2013,10- 71.
59. Kumar R, Chauhan A, Vellimana AK, Chawla M (2006). Role of PET/PET-CT in the management of sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:1241–1250.
60. Gabriel M, Rubello D. (2016). ¹⁸F-FDG PET-CT in soft tissue sarcomas: staging, restaging, and prognostic value?. *Nucl Med Commun*. 2016 Jan;37(1):3-8
61. Ruth E. Macpherson, Sarah Pratap, Helen Tyrrell, Mehrdad Khonsari, Shaun Wilson, Max Gibbons (2018). Retrospective audit of 957 consecutive ¹⁸F-FDG PET–CT scans compared to CT and MRI in 493 patients with different histological subtypes of bone and soft tissue sarcoma. *Clinical Sarcoma Research volume 8*, Article number: 9 (2018).
62. Mohammed TL, Chowdhry A, Reddy GP, et al (2011). ACR Appropriateness Criteria® screening for pulmonary metastases. *J Thorac Imaging* 2011, 26.
63. Manabu Hoshi, Naoto Oebisu, Jun Takada, Makoto Ieguchi, Kenichi Wakasa, Hiroaki Nakamura (2014). Role of FDG-PET/CT for monitoring soft tissue tumors. *Spandidos publication February 12, 2014*

64. Özlem Yetmen Dogan, Didem Çolpan Oksuz, Banu Atalar, Fazilet Oner Dincbas (2019). Long-term results of extremity soft tissue sarcomas limb-sparing surgery and radiotherapy. *Acta Ortop Bras.* 2019;27(4):207-11.
65. Hans Roland Dürr, Jessica Rauh, Andrea Baur-Melnyk, Thomas Knösel, Lars Lindner, Falk Roeder (2018). Myxoid liposarcoma: local relapse and metastatic pattern in 43 patients. *BMC Cancer volume 18, Article number: 304* (2018)
66. Roberge D, Hickeson M, Charest M, Turcotte RE. Initial McGill (2010). Experience with fluorodeoxyglucose pet/ct staging of soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol* 2010; 17:18.
67. Iagaru A, Chawla S, Menendez L, Conti PS (2006). 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nucl Med Commun* 2006; 27:795.
68. Dianwen Qi, Ming Zhao, Tongyu Hu (2019). Diagnostic yield of percutaneous core needle biopsy in suspected soft tissue lesions of extremities. *Journal of International Medical Research, First Published May 22, 2019*
69. Verheijen P, Witjes H, van Gorp J, et al (2010). Current pathology work-up of extremity soft tissue sarcomas, evaluation of the validity of different techniques. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:95.
70. Rougraff BT, Aboulafia A, Biermann JS, Healey J (2009). Biopsy of soft tissue masses: evidence-based medicine for the musculoskeletal tumor society. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467:2783.
71. McKee MD, Liu DF, Brooks JJ, et al (2004). The prognostic significance of margin width for extremity and trunk sarcoma. *J Surg Oncol* 2004; 85:68-76.

72. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (2010). AJCC cancer staging manual (ed 8). New York, NY: Springer; 2010.
73. NCCN (2018). Soft tissue sarcoma. *Practice Guidelines in Oncology- June 2018*.
74. Gortzak Y, Lockwood GA, Mahendra A, et al (2010). Prediction of pathologic fracture risk of the femur after combined modality treatment of soft tissue sarcoma of the thigh. *Cancer* 2010; 116:1553.
75. Delman KA, Johnstone PA (2007). Vacuum-assisted closure for surgical wounds in sarcoma. *J Surg Oncol* 2007; 96:545.
76. Siegel HJ, Long JL, Watson KM, Fiveash JB (2007). Vacuum-assisted closure for radiation-associated wound complications. *J Surg Oncol* 2007; 96:575.
77. White LM, Wunder JS, Bell RS, et al (2005). Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61(5): 1439–1445.
78. Funovics PT, Vaselec S, Panotopoulos J, et al (2010). The impact of re-excision of inadequately resected soft tissue sarcomas on surgical therapy, results, and prognosis: A single institution experience with 682 patients. *J Surg Oncol* 2010; 102:626.
79. Ghert MA, Davis AM, Griffin AM, et al (2005). The surgical and functional outcome of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:1102.
80. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, et al (2010). Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg* 2010; 251:506.
81. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al (2010). A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre-

versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1367-1374.

82. Davidge KM, Wunder J, Tomlinson G, et al (2010). Function and health status outcomes following soft tissue reconstruction for limb preservation in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1052.

83. Pan E, Goldberg SI, Chen YL, et al (2014). Role of post-operative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. *J Surg Oncol* 2014; 110:817.

84. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al (2013). Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013; 119:1878.

85. Jianyang Wang, Shulian Wang, Yongwen Song, Xinfan Liu, Jing Jin, Weihu Wang, Zihao Yu, Yueping Liu (2015). Postoperative intensity-modulated radiation therapy provides favorable local control and low toxicities in patients with soft tissue sarcomas in the extremities and trunk wall. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 2843–2847.

86. Roi Dagan MD, Daniel J. Indelicato MD, Lisa McGee MD et al (2013): The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer*. 2012 Jun 15; 118(12):3199-207.

87. Kim B, Chen YL, Kirsch DG, et al (2010). An effective preoperative three-dimensional radiotherapy target volume for extremity soft tissue sarcoma and the effect of margin width on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77:843.

88. A. Gronchi, P.G. Casali, L. Mariani, R. Miceli, M. Fiore, S. Lo Vullo, R. Bertulli, P. Collini, L. Lozza, P. Olmi, and J. Rosai (2005). Status of Surgical

Margins and Prognosis in Adult SoftTissue Sarcomas of the Extremities: A Series of Patients Treated at a Single Institution.*Clin Oncol* 23:96-104.

89. Jeffrey S. Kneisl, Chad Ferguson, Myra Robinson, Anthony Crimaldi, Will Ahrens, James Symanowski (2017). The effect of radiation therapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas of the extremities: a long-term community-based cancer center experience.*Cancer Med.* 2017 Mar; 6(3): 516–525.

90. W J Chung, MD, H W Chung, MD, M J Shin, MD et al (2012). MRI to differentiate benign from malignant soft-tissue tumours of the extremities: a simplified systematic imaging approach using depth, size and heterogeneity of signal intensity.*Br J Radiol.* 2012 Oct; 85(1018): e831–e836.

91. Wang D, Zhang Q, Eisenberg BL, Kane JM et al (2015). Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial.*J Clin Oncol.* 2015 Jul 10;33(20):2231-8

92. M. H. Robinson, P. Gaunt, R. Grimer et al (2016). Vortex Trial: A Randomized Controlled Multicenter Phase 3 Trial of Volume of Postoperative Radiation Therapy Given to Adult Patients With Extremity Soft Tissue Sarcoma (STS). *International Journal of Radiation Oncology* October 1, 2016 Volume 96, Issue 2, Supplement, Page S1

93. PervaizN,ColterjohnN,FarrokhhyarFetal (2008).Asystematicmeta-analysisofrandomizedcontrolledtrialsofadjuvantchemotherapyforlocalizedresectablesoft-tissuesarcoma.*Cancer*2008;113:573-581.

94. Jong Woong Park, Han-Soo Kim, Cheol Lee et al (2017). Preoperative Factors Associated with Infiltrative Histologic Growth Patterns in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma.* 2017; 2017: 5419394.

95. Jonathan J. Lewis, MD, PhD, Denis Leung, PhD, Joseph Espat, MD et al (2000). Effect of Reresection in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg.* 2000 May; 231(5): 655–663.

96. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, Wunder J (2005). Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005 Apr;75(1):48-53.

97. Anders Rydholm and Pelle Gustafson (2003). Should tumor depth be included in prognostication of soft tissue sarcoma?. *BMC Cancer.* 2003; 3: 17. Published online 2003 May 26.

98. Joeke M. Felderhof, Carien L. Creutzberg, Hein Putter et al (2013). Long-term clinical outcome of patients with soft tissue sarcoma treated with limb-sparing surgery and postoperative radiotherapy. *Acta Oncologica*, 2013; 52: 745–752.

99. Cancer Pathology Registry 2003-2004 And Time Trend Analysis. Soft tissue sarcoma. *Nadia Mokhtar.*

100. Ira. J. Spiro and Herman D. Suit (2000). Soft tissue sarcomas. *In: Clinical radiation oncology, indication, techniques and results. 2nd Ed. Wiley-Liss, Inc.* 2000, 565-582.

101. Murray F Brennan, MD, Cristina R Antonescu, MD, Nicole Moraco, MA, and Samuel Singer, MD (2015). Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* 2014 Sep; 260(3): 416–422.

102. Craig H. Gerrand, Robert S. Bell, Jay S. Wunder et al (2003). The Influence of Anatomic Location on Outcome in Patients with Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. *Cancer, Volume 97, Issue 2.*

103. Liu QY, Li HG, Chen JY, Liang BL (2008). Correlation of MRI features to histopathologic grade of soft tissue sarcoma. *Ai Zheng*. 2008 Aug;27(8):856-60.

104. Fang Zhao, Shivani Ahlawat, Sahar J. Farahani et al (2014). Can MR Imaging Be Used to Predict Tumor Grade in Soft-Tissue Sarcoma?. *Radiology: Volume 272: Number 1—July 2014*.

105. Slump J, Hofer SOP, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Hoekstra HJ (2018). Flap choice does not affect complication rates or functional outcomes following extremity soft tissue sarcoma reconstruction. *Send to J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Jul;71(7):989-996.

106. Eduardo N. Novais, Bahtiyar Demiralp, Joseph Alderete, Melissa C. Larson, Peter S. Rose, and Franklin H. Sim (2010). Do Surgical Margin and Local Recurrence Influence Survival in Soft Tissue Sarcomas?. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Nov; 468(11): 3003–3011.

107. Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, Morris CG, Kirwan JM, Knapik J, Reith J, Scarborough MT, Gibbs CP, Marcus RB Jr, Zlotecki RA (2012). The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer*. 2012 Jun 15;118(12):3199-207.

108. David M. King, Donald A. Hackbarth, and Andrew Kirkpatrick (2011). Extremity Soft Tissue Sarcoma Resections: How Wide Do You Need to Be?. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Mar; 470(3): 692–699.

109. Ahmad R, Jacobson A, Hornicek F et al (2016). The Width of the Surgical Margin Does Not Influence Outcomes in Extremity and Truncal Soft Tissue Sarcoma Treated With Radiotherapy. *Oncologist*. 2016 Oct;21(10):1269-1276

110. Kamran Harati, Ole Goertz, Andreas Pieper et al (2017). Soft Tissue Sarcomas of the Extremities: Surgical Margins Can Be Close as Long as the Resected Tumor Has No Ink on It. *The Oncologist* 2017;22:1–11

111. Karakousis CP, Zografos GC (2002). Radiation therapy for high grade soft tissue sarcomas of the extremities treated with limb-preserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Jun;28(4):431-6.

112. Thacker MM, Potter BK, Pitcher JD, Temple HT (2008). Soft tissue sarcomas of the foot and ankle: impact of unplanned excision, limb salvage, and multimodality therapy. *Foot Ankle Int.* 2008 Jul;29(7):690-698.

113. Daniel Friedmann, Jay S. Wunder, Peter Ferguson (2011). Incidence and Severity of Lymphoedema following Limb Salvage of Extremity Soft Tissue Sarcom. *Sarcoma Volume 2011, Article ID 289673, 6 pages.*

114. Ru-Ping Zhao, Xiao-Li Yu, Zhen Zhang, Li-Juan Jia (2016). The efficacy of postoperative radiotherapy in localized primary soft tissue sarcoma treated with conservative surgery. *Radiat Oncol.* 2016; 11: 25.

115. Yosuke Takakusagi, Jun-ichi Saitoh, Hiroki Kiyohara et al (2017). Predictive factors of acute skin reactions to carbon ion radiotherapy for the treatment of malignant bone and soft tissue tumors. *Radiat Oncol.* 2017; 12: 185.

116. Karakousis CP, Zografos GC (2002). Radiation therapy for high grade soft tissue sarcomas of the extremities treated with limb-preserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Jun;28(4):431-6.

117. McGee L, Indelicato DJ, Dagan R et al (2013). Long-term results following postoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 15;84(4):1003-9.

118. Fritz C. Eilber, MD,* Gerald Rosen, MD,† Scott D. Nelson, MD et al (2003). High-Grade Extremity Soft Tissue Sarcomas. Factors Predictive of

Local Recurrence and its Effect on Morbidity and Mortality. *Ann Surg.* 2003 Feb; 237(2): 218–226.

119. Schreiber D, Rineer J, Katsoulakis E et al (2012). Impact of postoperative radiation on survival for high-grade soft tissue sarcoma of the extremities after limb sparing radical resection. *Am J Clin Oncol* 2012 Feb; 35(1): 13-17.

120. Hou CH, Lazarides AL, Speicher PJ, et al (2015). The use of radiation therapy in localized high-grade soft tissue sarcoma and potential impact on survival. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2831-2838.

121. Andrew J. Jacobs, Ryan Michels, Joanna Stein, and Adam S. Levin (2015). Improvement in Overall Survival from Extremity Soft Tissue Sarcoma over Twenty Years. *Sarcoma Volume 2015, Article ID 279601, 9 pages*

122. Jugen Weitz, Christina R. Antonescu, and Murray F. Brennan (2003). Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: Improved Knowledge With Unchanged Survival Over Time. *Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 14 (July 15), 2003: 2719-2725.*

123. Pradhan A, Cheung YC, Grimer RJ, Abudu A, Peake D, Ferguson PC (2006). Does the method of treatment affect the outcome in soft-tissue sarcomas of the adductor compartment? *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Nov;88(11):1480-1486.

124. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, Evans HL. (2003). Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2530-2543.

125. Wikibooks (2019). Radiation Oncology/Toxicity grading/RTOG. https://en.wikibooks.org/wiki/Radiation_Oncology/Toxicity_grading/RTOG

126. Eyal M. Ramu, Matthew T. Houdek, Christian E. Isaac et al (2017). Management of soft-tissue sarcomas; treatment strategies, staging, and outcomes. *SICOT J.* 2017; 3: 20. Published online 2017 Mar 10. doi: 10.1051/sicotj/2017010

127. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, et al (2001). Soft-tissue sarcoma of the thigh: surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients”. *Acta Orthop Scand* 2001;72:72-7.

128. Rima Ahmad, Alex Jacobson, Francis Hornicek et al (2016). The Width of the Surgical Margin Does Not Influence Outcomes in Extremity and Truncal Soft Tissue Sarcoma Treated With Radiotherapy. *Oncologist.* 2016 Oct; 21(10): 1269–1276.

129. Tang YW, Lai CS et al (2012). The significance of close but negative excision margin for treatment of soft-tissue sarcoma. *Ann Plast Surg* 2012;69:633-6.

130. Kainhofer V, Smolle MA, Szkandera J, et al (2016). The width of resection margins influences local recurrence in soft tissue sarcoma patients. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:899-906.

131. Rodriguez-Galindo C, Shah N, McCarville MB, et al (2018). Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970-2000). *Cancer* 2004;100:1928-35.

132. Kenneth R. Gundle, Lisa Kafchinski, Sanjay Gupta et al (2018). Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 36 • NUMBER 7 • MARCH 1, 2018.*

133. Masaya Sekimizu, Koichi Ogura, Hideo Yasunaga, et al (2019): Development of nomograms for prognostication of patients with primary soft tissue sarcomas of the trunk and extremity: report from the Bone and Soft

Tissue Tumor Registry in Japan. *BMC Cancer* volume 19, Article number: 657 (2019)

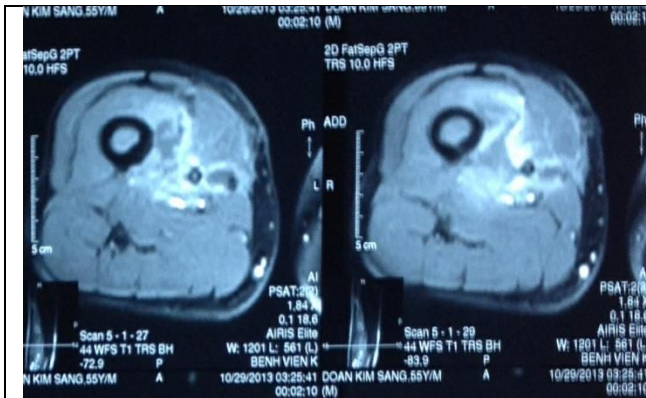
134. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on May 18, 2013).

135. Pohar S, Haq R, Liu L, et al (2007). Adjuvant high-dose-rate and low-dose-rate brachytherapy with external beam radiation in soft tissue sarcoma: a comparison of outcomes. *Brachytherapy* 2007;6:53-57.

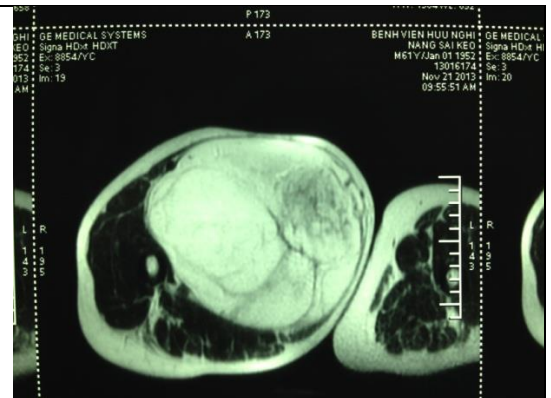
136. Masaya Sekimizu, Koichi Ogura, Hideo Yasunaga et al (2019). Development of nomograms for prognostication of patients with primary soft tissue sarcomas of the trunk and extremity: report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *BMC Cancer* (2019) 19:657

MỘT SỐ ẢNH MINH HỌA

1. Hình ảnh MRI khối ung thư phần mềm



Hình ảnh MRI ung thư phần mềm đùi T
BN: Lò Thị Ph , SHS: 13-20-5788

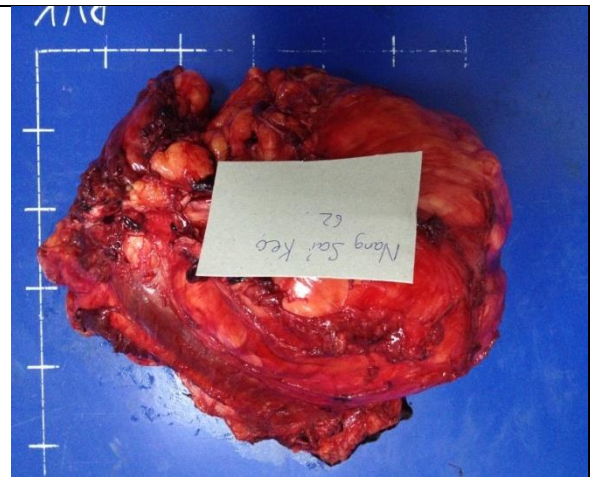


Hình ảnh MRI Ung thư phần mềm
P
BN Nang Sải K , SHS:13-20-5312

2. Hình ảnh phẫu thuật cắt khối u



Ung thư phần mềm đùi phải
BN Nang Sải K , SHS:13-20-5312



Ung thư phần mềm đùi phải
BN Nang Sải K , SHS:13-20-5312

3. Phẫu thuật cắt rộng u kèm tạo hình chuyển vật da cơ

			
Ung thư phần mềm cẳng chân phải Đặng Thị Nh SHS 173112180	Cắt rộng u	Tạo hình vật cơ bụng chân trong	Kết hợp ghép da

4. Phẫu thuật cắt rộng u kèm chuyển vật da cơ rời vi phẫu

			
Ung thư phần mềm gối p Hò Thị H , SHS 173043106	Tạo vật da cơ	Tạo vật da cơ cuống rời	Tạo hình vi phẫu

5. Các biến chứng cấp tính do tia xạ



Biến chứng da cấp tính độ 1
BN Lê Thị N , SHS 173109887



Biến chứng phù bạch huyết cấp độ 2
BN Nguyễn Thị T , SHS 163043015

6. Biến chứng muộn do tia xạ



Biến chứng loét da do tia xạ
BN Bùi Thị K , SHS 173087679



Biến chứng hở vết thương do tia xạ
BN Lý Văn H , SHS 173080441