

Kết quả xạ trị giảm nhẹ ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn muộn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Treatment results of palliative radiotherapy in incurable esophageal cancer patients at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Hoàng Long, Nguyễn Đình Châu

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn muộn được xạ trị giảm nhẹ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên 71 bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn III/IV được xạ trị giảm nhẹ tại u với tổng liều 30Gy/10 phân liều có hoặc không kết hợp hóa chất. Đánh giá đáp ứng sau điều trị 3 tháng, thời gian kiểm soát khối u, thời gian sống thêm toàn bộ. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân xạ trị đơn thuần và xạ trị kết hợp hóa chất là 49,3% và 50,7%. Tỷ lệ cải thiện nuốt nghẹn và tỷ lệ tăng cân sau 3 tháng là 88,2% và 77,5%. Đánh giá đáp ứng trên nội soi: Đáp ứng hoàn toàn 31,0%, một phần 52,1%, không đáp ứng 11,3%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát tại u 1 năm là 20,3% và 24,4%. Trung vị sống thêm toàn bộ và thời gian kiểm soát khối u của nhóm xạ trị đơn thuần và xạ trị kết hợp hóa chất tương ứng là 7 và 8 tháng, 5 và 7 tháng ($p>0,05$). Có 3 bệnh nhân bị loét và rò thực quản sau điều trị. **Kết luận:** Xạ trị giảm nhẹ giúp cải thiện tốt triệu chứng nuốt nghẹn và cân nặng ở phần lớn bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn muộn. Cần ưu tiên điều trị kiểm soát tại chỗ đối với các bệnh nhân này.

Từ khóa: Xạ trị giảm nhẹ, ung thư thực quản.

Summary

Objective: To assess the treatment response and survival rate of palliative radiotherapy in incurable esophageal cancer patients at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** A prospective descriptive study on 71 esophageal cancer patients stage III/IV underwent palliative radiotherapy 30Gy/10 fraction followed by chemotherapy or not. Treatment response, local control rate and survival rate were evaluated. **Result:** 49.3% patients received radiotherapy alone, 50.7% patients underwent radio-chemotherapy. The dysphagia improvement rate and weight gain rate at 3 months were 88.2% and 77.5%. Treatment response on endoscopic: Complete response 31.0%, partial response 52.1%, non response 11.3%. The 1-year overall survival rate and 1-year local control rate were 20.3% and 24.4%. The median overall survival and median local control time of patients with radiotherapy alone and radio-chemotherapy were 7 and 8 months, 5 and 7 months, respectively ($p>0.05$). Ulceration and fistula were observed in 3 patients. **Conclusion:** Palliative radiotherapy leads to improve dysphagia and weight gain in incurable esophageal cancer patients. Tumor control treatment should be prefer in these patients.

Keywords: Palliative radiotherapy, esophageal cancer.

Ngày nhận bài: 24/1/2019, ngày chấp nhận đăng: 20/2/2019

Người phản hồi: Nguyễn Hoàng Long, Email: nguyenhoanglong874@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư thực quản (UTTQ) là bệnh lý ác tính có tiên lượng xấu, tỷ lệ thường gặp cao, đứng thứ 9 trong các bệnh ung thư phổ biến trên thế giới, đứng thứ 3 trong ung thư đường tiêu hóa (sau ung thư dạ dày và ung thư đại-trực tràng). Bệnh có tiên lượng xấu, là nguyên nhân gây tử vong cao thứ 6 trong các bệnh ung thư phổ biến với tỷ lệ tử vong/mới mắc là 0,88 [1]. Tỷ lệ sống thêm 5 năm từ khi phát hiện chỉ khoảng 20 - 25% [4]. Hơn 50% bệnh nhân (BN) ung thư thực quản khi được phát hiện không còn khả năng điều trị triệt căn. Các biến chứng chủ yếu khi bệnh tiến triển ở những bệnh nhân này là khó nuốt với mức độ ngày càng tăng, đau ngực, chảy máu tiêu hóa... dẫn tới suy dinh dưỡng và suy giảm chất lượng cuộc sống.

Hiện nay, có rất nhiều phương thức điều trị khác nhau được sử dụng để giảm bớt triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Các biện pháp đó bao gồm: Đặt stent, xạ trị chiếu ngoài, hóa trị liệu, điều trị bằng laser, liệu pháp quang đông và phẫu thuật. Trong đó, xạ trị là một lựa chọn điều trị tương đối hiệu quả. Đây còn là phương pháp không xâm nhập, ít tác dụng phụ, chi phí thấp, có thể thực hiện ở các cơ sở được trang bị máy xạ trị thông thường.

Ở Việt Nam, phương pháp xạ trị giảm nhẹ UTTQ đã được tiến hành ở hầu hết các trung tâm xạ trị. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào tổng kết đầy đủ về kết quả xạ trị giảm nhẹ UTTQ giai đoạn muộn. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 được trang bị các hệ thống máy xạ trị đa năng, đã tiến hành xạ trị giảm nhẹ cho nhiều bệnh nhân UTTQ cho kết quả tốt và an toàn. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả xạ trị giảm nhẹ ở bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn muộn.*

3. Kết quả và bàn luận

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc trên 71 bệnh nhân UTTQ giai đoạn muộn, được xạ trị giảm nhẹ bằng máy gia tốc tuyến tính Varian CX tại Khoa Xạ trị - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân UTTQ giai đoạn III - IV, không còn chỉ định điều trị triệt căn.

Có triệu chứng nuốt nghẹn từ độ 2 trở lên.

Tuổi ≥ 18 .

ECOG 0-3.

Ước lượng sống thêm trên 3 tháng.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không có xác chẩn mô bệnh học.

U xâm lấn mạch máu lớn, khí quản (T4b).

Đã điều trị xạ hoặc hóa chất trước đó.

Có bệnh lý toàn thân nặng kết hợp.

Các bệnh nhân được điều trị xạ giảm nhẹ tại u thực quản với tổng liều 30Gy trong 10 phân liều. Sau xạ, bệnh nhân có thể được điều trị hóa chất hoặc không tùy thuộc vào thể trạng. Đánh giá mức độ nuốt nghẹn và cân nặng sau xạ tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng. Đánh giá tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và sống thêm dựa vào đường cong Kaplan-Meier. Đánh giá các độc tính trong và sau khi xạ trị theo Hội Xạ trị Mỹ (RTOG). Bệnh được coi là tiến triển tại chỗ khi mức độ nuốt nghẹn tăng 1 độ theo thang điểm từ 0 đến 4.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm	Tỷ lệ %	Đặc điểm	Tỷ lệ %
Tuổi	60,1 $\pm$ 10,7 (41 - 91)	Mở thông dạ dày	
		Có	25,4
		Không	74,6
Giới		Đau ngực	
Nam	98,6	Có	66,2
Nữ	1,4	Không	33,8

Bảng 1. Đặc điểm chung (Tiếp theo)

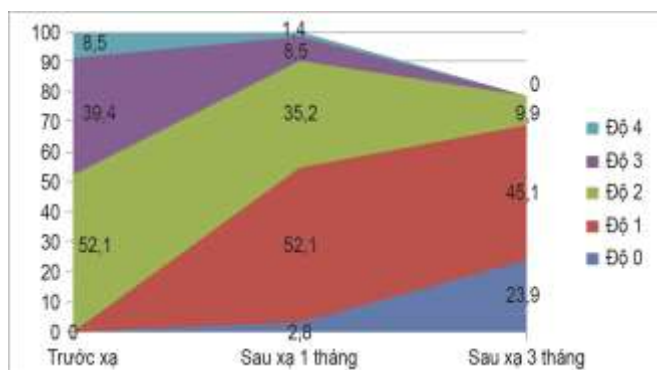
Đặc điểm	Tỷ lệ %	Đặc điểm	Tỷ lệ %
ECOG 1 2	93,0 7,0	Khàn tiếng Có Không	19,7 80,3
Chiều dài u < 5cm 5 - 10cm > 10cm	26,8 53,5 19,7	Nuốt nghẹn Độ 2 Độ 3 Độ 4	52,1 39,4 8,5
Độ mô học SCC độ 2 SCC độ 3 SCC độ 4	38 60,6 1,4	Sút cân < 5% 5 - 10% > 10%	15,5 45,1 39,4
Giai đoạn III IVA IVB	42,2 31,0 26,8	Phân loại điều trị Xạ trị Xạ trị + Hóa chất	49,3 50,7

Về đặc điểm chung, các BN trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 60,1 năm, thấp nhất là 41 tuổi, cao nhất là 91 tuổi. Do xạ trị giảm nhẹ là phương pháp không xâm lấn, quy trình điều trị nhanh gọn nên có thể áp dụng cho cả những BN tuổi cao. BN nam chiếm tỷ lệ 98,6%, chỉ có 1 BN nữ. Điều này phù hợp với kết quả các thống kê về phân bố dịch tễ bệnh UTTQ, bệnh rất hiếm gặp ở nữ giới.

Các triệu chứng của bệnh bao gồm nuốt nghẹn, sút cân gặp ở tất cả các BN, 66,2% BN biểu hiện đau ngực, 19,7% BN bị khàn tiếng. Trong đó, tỷ lệ nuốt nghẹn độ 2 (BN còn ăn được cháo) là 52,1%, nghẹn độ 3 trở lên chiếm 47,9%. Điều này ảnh hưởng trực tiếp tới tình trạng dinh dưỡng của BN. Cụ thể, tỷ lệ BN sút cân trên 5% khối lượng cơ thể chiếm 84,5%, sút trên 10% chiếm 39,4%. Để đảm bảo vấn đề dinh dưỡng và nâng cao chất lượng cuộc sống cho BN

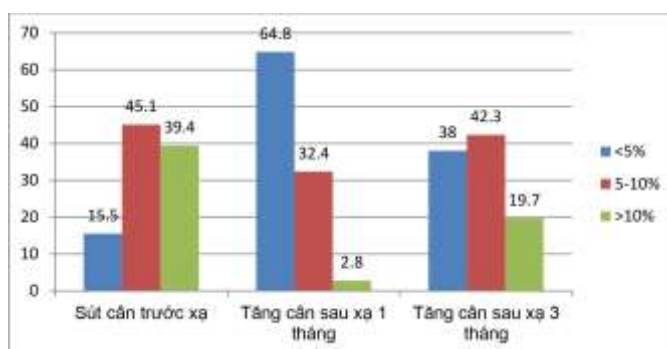
trước điều trị, hầu hết các BN nuốt nghẹn độ 3 trở lên đều được tư vấn mở thông dạ dày nuôi dưỡng. Tỷ lệ BN được mở thông dạ dày trong nghiên cứu chiếm 25,4%.

Có 26,8% BN được chẩn đoán di căn xa (giai đoạn IVB) tại thời điểm phát hiện bệnh. Do các BN đều ở giai đoạn muộn, không còn khả năng điều trị triệt căn nên hầu hết các tổn thương thực quản đều có kích thước lớn: 19,7% khối u dài hơn 10cm, 53,5% khối u dài từ 5 đến 10cm. Xạ trị giảm nhẹ chỉ có tác dụng tại chỗ khối u nên sau xạ chúng tôi thường chuyển BN điều trị hóa chất để kiểm soát các tổn thương toàn thân nếu điều kiện thể trạng BN cho phép. Trong nghiên cứu có 49,3% BN chỉ xạ trị đơn thuần do tuổi cao, thể trạng kém, có nhiều bệnh kết hợp hoặc BN không có nguyện vọng điều trị hóa chất.

**Biểu đồ 1. Đặc điểm triệu chứng nuốt nghẹn**

Sau điều trị, BN được hẹn tái khám để đánh giá đáp ứng tại các thời điểm 1 và 3 tháng. Chúng tôi đánh giá đáp ứng trên lâm sàng theo hai triệu chứng chủ quan của BN gồm nuốt nghẹn và tăng cân. Trước điều trị, tỷ lệ nuốt nghẹn độ 3 trở lên chiếm 47,9%. Tại thời điểm sau xạ 1 tháng, tỷ lệ cải thiện nuốt nghẹn là 81,7%, trong đó, 90,1% BN nuốt nghẹn từ độ 0 đến 2 (BN có thể ăn được cháo và thức ăn rắn). Tại thời điểm sau xạ 3 tháng, tỷ lệ cải thiện nuốt nghẹn là 88,2%, tỷ lệ BN nuốt nghẹn độ 2 trở lên đạt 90,1%, đáng lưu ý là 23,9% BN không còn nuốt nghẹn

như trước điều trị. Đây là dấu hiệu rất tích cực của xạ trị giảm nhẹ trong UTTQ. Mặc dù phương pháp này không cải thiện ngay lập tức tình trạng nuốt nghẹn của BN nhưng có nhiều ưu điểm như tiến hành thuận lợi, chi phí thấp và là phương pháp không xâm lấn. Tác dụng xạ trị thường không xuất hiện ngay mà phải sau 1 - 2 tháng. Do vậy, đối với bệnh nhân có tiên lượng sống thêm < 3 tháng, nên chỉ định đặt stent để mang lại hiệu quả tốt hơn. Đối với BN không đặt được stent, chúng tôi chuyển sang mở thông dạ dày nuôi dưỡng.

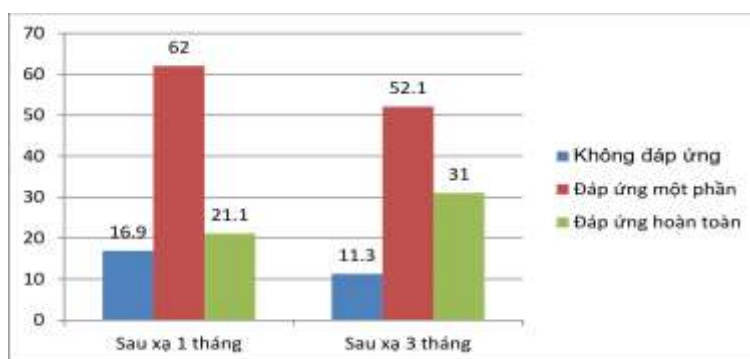


Biểu đồ 2. Đặc điểm cân nặng

Tại thời điểm sau xạ 1 tháng, tỷ lệ BN tăng cân là 67,6%, tăng thấp nhất 1kg, cao nhất là 5kg. Trong đó, 64,8% BN tăng dưới 5%, 32,4% tăng từ 5 - 10% và 2,8% tăng > 10% khối lượng cơ thể. Sau xạ 3 tháng, có 77,5% BN tăng cân, thấp nhất là 2kg, cao nhất là 9kg, mức độ tăng cân lớn hơn thời điểm sau xạ 1 tháng: 38,0% tăng dưới 5%, 42,3% tăng từ 5 - 10% và 19,7% tăng trên 10% khối lượng cơ thể.

Đánh giá về cải thiện nuốt nghẹn và cân nặng, các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy những kết quả khá khả quan. Nghiên cứu hồi cứu của tác giả

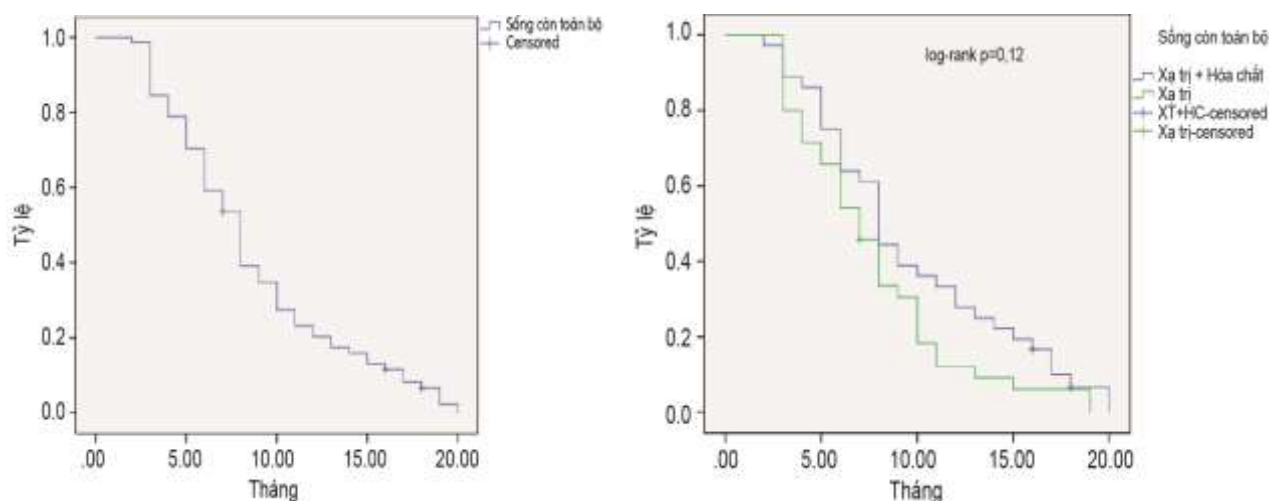
Julia Welsch tiến hành xạ trị giảm nhẹ 30 - 40,5Gy (2,5 - 3Gy một phân liều) trên 139 bệnh nhân UTTQ có tỷ lệ cải thiện nuốt nghẹn ở 72% bệnh nhân với trung vị thời gian đáp ứng là 5 tháng, tác giả cũng chỉ ra kết hợp xạ trị ngoài với xạ trị trong cho tỷ lệ kiểm soát khối u cao hơn xạ trị trong đơn thuần [2]. Tác giả Hanna WC sử dụng phân liều 40Gy/20 phân liều cho kết quả 69% bệnh nhân cải thiện nuốt nghẹn [6]. Tác giả Murray LJ sử dụng phân liều 20Gy/5 phân liều, cho kết quả cải thiện nuốt nghẹn ở 75% bệnh nhân, 25% lên cân [5].



Biểu đồ 3. Đáp ứng trên nội soi

Do mục đích xạ trị giảm nhẹ nên chúng tôi chọn phương pháp đánh giá bằng nội soi thực quản, vừa dễ thực hiện vừa có tính trực quan. Mặc dù, hình ảnh nội soi chỉ phản ánh một phần bề mặt tổn thương thực quản nhưng rất có ý nghĩa trong đánh giá tình trạng lưu thông thực quản. Sau xạ 1 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và không đáp ứng là: 21,1%, 62,0% và 16,9%. Đến thời điểm sau xạ 3 tháng, các tỷ lệ này tương ứng là 31,0%, 52,1% và 11,3%. Như vậy, sau 3 tháng, tỷ lệ có đáp ứng với điều trị cao hơn thời điểm 1 tháng. Lý giải cho điều này là do mỗi bệnh nhân có đáp ứng khác nhau với xạ trị, có một tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng chậm sau xạ trị.

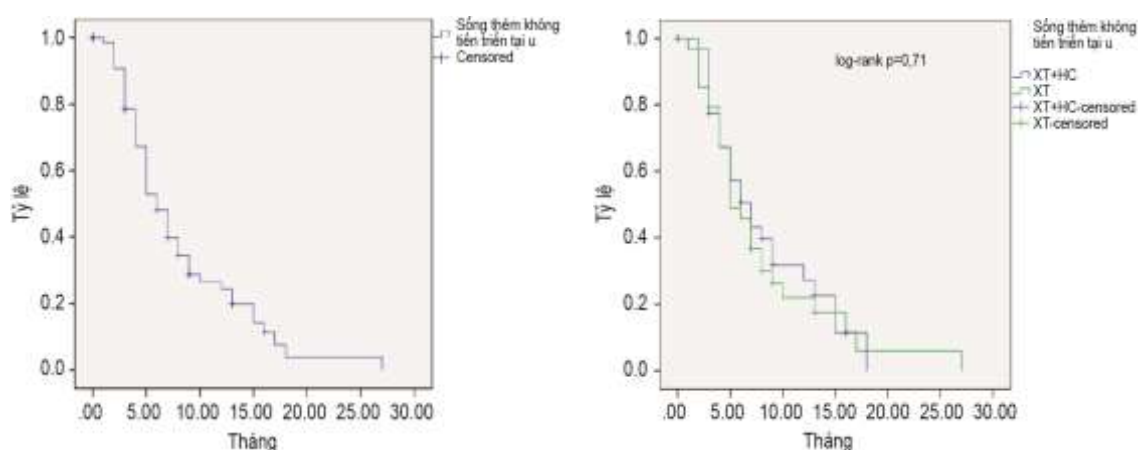
Các nghiên cứu trong nước đã công bố về xạ trị UTTQ chủ yếu đánh giá kết quả điều trị triệt căn. Hàn Thanh Bình sử dụng xạ trị đơn thuần triệt căn điều trị UTTQ tại Bệnh viện K giai đoạn 1998 - 2004, cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 23,3%, đáp ứng một phần 41,3%, không đáp ứng 36,4% [2]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đức Lợi (2015) trên 132 bệnh nhân UTTQ giai đoạn III-IV (theo UICC 2004) điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 9/2009 đến tháng 12/2013, sử dụng phác đồ cisplatin/5-FU kết hợp đồng thời với xạ trị 3D-CRT 60Gy, đáp ứng hoàn toàn là 31,1%, đáp ứng một phần 53,8%, không đáp ứng 12,9% [3].



Hình 1. Thời gian sống còn toàn bộ

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 8 tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ 6, 12 và 18 tháng lần lượt là 59,2%, 20,3% và 6,6%. Nhóm BN điều trị xạ trị kết hợp hóa chất có trung vị sống thêm là 8 tháng cao hơn của nhóm xạ trị đơn thuần là 7 tháng. Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nguyên nhân gây tử vong cho BN chủ yếu do biến chứng của khối u chiếm 84,5%, tử vong do tổn thương di căn xa chỉ chiếm 7,4%, còn lại do các nguyên nhân khác. Trong nghiên cứu có 3 bệnh

nhân bị loét, rò thực quản. Đây là biến chứng hết sức nặng nề của khối u, gây chảy máu, viêm phổi và tử vong rất nhanh. Tác giả Murray LJ sử dụng phân liều 20Gy/5 phân liều, cho kết quả trung vị sống thêm 6,1 tháng [5]. Nghiên cứu của Julia Welsch tiến hành xạ trị giảm nhẹ 30 - 40,5Gy có tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 30%. Ngoài ra, các nghiên cứu so sánh đều cho thấy các bệnh nhân xạ trị ngoài với phân liều 30Gy/10 buổi có thời gian sống thêm trung bình cao hơn đặt stent ($p < 0,05$) [7].



Hình 2. Tỷ lệ kiểm soát tại u

Trung vị thời gian kiểm soát khối u là 6 tháng. Tỷ lệ kiểm soát tại u sau 6, 12 và 18 tháng lần lượt là 48,0%, 24,4% và 3,8%. Trung vị thời gian kiểm soát u của nhóm BN xạ trị + hóa chất là 7 tháng, cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần là 5 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong UTTQ, việc kiểm soát khối u có vai trò quan trọng hàng đầu vì thường khối u phát triển khá nhanh gây tình trạng tắc nghẽn tiêu hóa dẫn tới suy kiệt và tử vong. BN có thất bại trong việc kiểm soát khối u sẽ có tiên lượng rất xấu. Nghiên cứu hồi cứu của tác giả Julia Welsch tiến hành xạ trị giảm nhẹ 30 - 40,5Gy trên 139 bệnh nhân UTTQ có trung vị thời gian đáp ứng tại khối u là 5 tháng [4]. Tác giả Hanna WC sử dụng phân liều 40Gy/20 phân liều cho kết quả cải thiện nuốt nghẹn với trung vị 5,5 tháng [6].

4. Kết luận

Xạ trị giảm nhẹ bệnh nhân UTTQ giai đoạn muộn cho kết quả tốt trong cải thiện triệu chứng nuốt nghẹn và cân nặng, nhờ đó cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Tỷ lệ cải thiện nuốt nghẹn sau 3 tháng là 88,2%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ kiểm soát tại u 1 năm là 20,3% và 24,4%. Cần ưu tiên kiểm soát tại chỗ trong chỉ định điều trị nhóm bệnh nhân này.

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Duy Hiền, Phạm Đức Huân và cộng sự (2010) *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học, tr. 245.
2. Hàn Thanh Bình (2004) *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư thực quản tại Bệnh viện K giai đoạn 1998-2004*. 16
3. Nguyễn Đức Lợi (2015) *Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn III, IV tại Bệnh viện K*. Luận án tiến sĩ y khoa, Đại học Y Hà Nội.
4. Julia Welsch, Philipp Günther Kup and Carsten Nieder (2016) *Survival and symptom relief after palliative radiotherapy for esophageal cancer*. Journal of Cancer 7(2): 125-130.
5. Murray LJ, Din OS, Kumar VS, Dixon LM, Wadsley JC (2012) *Palliative radiotherapy in patients with esophageal carcinoma: A retrospective review*. Practical Radiation Oncology 2: 257-264.
6. Hanna WC, Sudarshan M and Roberge D (2012) *What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer?*. Curr Oncol 19: 60-66.
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al (1982) *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group*. Am. J. Clin. Oncol 5(6): 649-655.