

BIẾN CHỨNG ĐIỀU TRỊ CỦA HOÁ TRỊ TÂN HỖ TRỢ BẰNG PHÁC ĐỒ DOCETAXEL-CISPLATIN-CAPECITABINE/5-FLUOROURACIL (DCX/DCF) TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN TIẾN XA TẠI CHỖ

Nguyễn Thị Minh Huệ¹, Nguyễn Văn Hải², Lê Tuấn Anh¹, Trần Minh Mẫn¹,
Đào Nguyễn Hằng Nguyên¹, Trần Minh Dũng¹, Nguyễn Văn Cường¹, Nguyễn Thuỳ Linh¹,
Nguyễn Trần Tấn Du¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá biến chứng điều trị của bệnh nhân ung thư thực quản (UTTQ) giai đoạn tiến xa tại chỗ với phác đồ DCX/DCF tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không nhóm chứng, thực hiện trên 112 bệnh nhân UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy từ ngày 22/07/2019 đến ngày 31/12/2020.

Kết quả: Trong số 112 bệnh nhân nghiên cứu, có 99,1% là nam, 0,9% là nữ với tuổi trung bình là 61. Biến chứng hệ tạo huyết chủ yếu là giảm bạch cầu (7,1%), giảm bạch cầu hạt (17,9%), giảm huyết sắc tố (79,5%), giảm tiểu cầu (7,1%). Biến chứng gan, thận chủ yếu là tăng ALT (0,9%), tăng creatinin (2,7%). Các biến chứng khác ghi nhận được như hội chứng bàn tay-chân (87,5%), buồn nôn (86,6%), nôn (74,1%), viêm miệng (58,1%), tiêu chảy (35,7%). Mức độ biến chứng theo CTCAE phiên bản 4.0 chủ yếu là độ I,II (80%).

Kết luận: Hoá trị tân hỗ trợ với phác đồ DCX/DCF có tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết, gan - thận và các cơ quan khác chấp nhận được. Mức độ biến chứng chủ yếu là độ I,II. Đây là phác đồ điều trị an toàn và ít biến chứng.

Từ khoá: hoá trị tân hỗ trợ, ung thư thực quản tiến xa tại chỗ, DCX/DCF, biến chứng huyết học, biến chứng gan - thận

ABSTRACT

TOXICITIES OF DOCETAXEL PLUS CAPECITABINE/5-FLUOROURACIL AND CISPLATIN (DCX/DCF)
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER

Nguyen Thi Minh Hue, Nguyen Van Hai, Le Tuan Anh, Tram Minh Man, Dao Nguyen Hang Nguyen,
Tram Minh Dung, Nguyen Van Cuong, Nguyen Thuy Linh, Nguyen Tran Tan Du

* Ho Chi Minh City Journal of Medicine * Vol. 26 - No 1 - 2022: 55-62

Objectives: Estimating of toxicities of DCX/DCF for locally advanced esophageal cancer at Cho Ray Cancer Center.

Methods: Prospective intervention of 112 locally advanced esophageal cancer at Cho Ray Cancer Center from 22/07/2019 to 31/12/2020.

Results: We had 111 males (99.1%) and 1 female (0.9%), with the mean age of 61 years. The hematologic toxicities were leukopenia (7.1%), neutropenia (17.9%), anemia (79.5%), thrombocytopenia (7.1%). Non-hematologic toxicities were increased ALT (0.9%), increased creatinin (2.7%), hand-foot syndrome (87.5%), nausea (86.6%), vomiting (74.1%), mucositis (58.1%), diarrhea (35.7%). The classification of toxicities according to the CTCAE version 4.0 were mostly at grade I,II (80%).

¹Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Chợ Rẫy
Tác giả liên lạc: ThS.BS. Nguyễn Thị Minh Huệ

²Bộ môn Ngoại Tổng Quát, Đại Học Y Dược TP. HCM
ĐT: 0938786099 Email: ngyyentmhue@gmail.com

Conclusion: Docetaxel plus Capecitabine/5-Fluorouracil and Cisplatin Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced esophageal cancer had less adverse events according to CTCAE version 4.0. This was the neoadjuvant therapy with less toxicities and quite safe for patients.

Keywords: neoadjuvant chemotherapy, DCX/DCF, locally advanced, hematologic toxicity, non-hematologic toxicity

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) đứng hàng thứ 7 trong các loại bệnh ung thư về tỉ lệ mới mắc (604.000 ca mới) và đứng thứ 6 về tỉ lệ tử vong chung (544.000 ca tử vong) trong năm 2020. Khoảng 70% bệnh nhân UTTQ là nam, tỉ lệ mới mắc và tỉ lệ tử vong ở nam gấp 2-3 lần so với nữ. Tỉ lệ mắc UTTQ cao được ghi nhận ở Trung Quốc, Nam Phi, Đông Phi, các nước phía Nam của Châu Âu và vùng trung tâm phía Nam của Châu Á với tỉ lệ là 7-18/100.000 dân⁽¹⁾. Theo những số liệu ghi nhận ung thư tại Việt Nam năm 2020, UTTQ xếp hàng thứ 4 trong bệnh ung thư đường tiêu hoá, sau ung thư dạ dày, ung thư trực tràng và ung thư đại tràng với 3.281 ca mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư xếp hàng thứ 9 với 3.080 ca chiếm 2,5%⁽¹⁾. Điều trị UTTQ vẫn là một vấn đề khó khăn phức tạp, thường phối hợp 3 phương pháp: hóa trị, xạ trị và phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí u, giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân (BN).

Trên thế giới, phẫu thuật UTTQ nạo vét hạch được đề cập từ rất sớm. Phẫu thuật cắt thực quản kèm nạo hạch ba vùng được báo cáo đầu tiên vào năm 1981 bởi Kinosita, đã cho thấy có cải thiện tỷ lệ sống còn so với BN UTTQ chỉ được cắt thực quản đơn thuần (72% so với 38,1%). Khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ sống còn 5 năm giữa nhóm BN được phẫu thuật cắt thực quản kèm nạo hạch hai vùng so với ba vùng (45% so với 57%) cũng đã được ghi nhận⁽²⁾. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Phạm Đức Huân, tỉ lệ sống 5 năm sau mổ UTTQ là 10,2%⁽³⁾. Tuy nhiên, các phân tích mô hình tái phát bệnh sau khi phẫu thuật đơn thuần cho thấy rằng phẫu thuật đơn thuần không đủ để kiểm soát tại chỗ, và cần điều trị hỗ trợ bằng hóa trị, xạ trị hoặc kết hợp hóa xạ trị. Điều trị đa mô thức giúp cải thiện hiệu quả điều trị, đặc biệt là trong

UTTQ tiến triển. Theo báo cáo của Stahl và cộng sự, tỉ lệ sống 3 năm sau điều trị phối hợp hoá xạ đồng thời cho BN ở giai đoạn III là 32%⁽⁴⁾.

Quan điểm của phương Tây và Nhật Bản khác nhau về vai trò của hóa trị và xạ trị trong kiểm soát UTTQ. Ở phương Tây, dựa trên một số thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của liệu pháp hoá xạ trị trước mổ, những bệnh nhân UTTQ tế bào gai (SCC) tiến triển nhưng còn phẫu thuật được thường sẽ được hoá xạ trị hỗ trợ trước, sau đó mới tiến hành phẫu thuật. Ở Nhật Bản, theo Hiệp Hội ung thư lâm sàng Nhật Bản⁽²⁾ hóa trị tân hỗ trợ với cisplatin cộng với 5-fluorouracil (FP) đã trở thành điều trị chuẩn mới đối với ung thư thực quản giai đoạn II hoặc III; còn khối u T4 và / hoặc di căn hạch M1 thì mới hóa xạ trị⁽⁶⁻⁸⁾.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Hàn Thanh Bình cho thấy tỉ lệ sống 2 năm sau xạ trị đơn thuần cho UTTQ là 9,3%⁽⁵⁾. Một số tác giả nghiên cứu áp dụng hoá xạ trị ghi nhận tỉ lệ đáp ứng là 31,1-56,2% và tỉ lệ sống còn 2 năm là 48,2%⁽⁵⁻⁷⁾. Tuy nhiên, các nghiên cứu này chưa đề cập đến tỉ lệ phẫu thuật sau hoá xạ trị. Vấn đề nữa là hoá trị tân hỗ trợ có các tác dụng không mong muốn (TDKMM) ra sao? Để hiểu rõ hơn về độ an toàn của hoá trị trước phẫu thuật đối với ung thư thực quản giai đoạn tiến xa tại chỗ. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá độc tính của hóa trị tân hỗ trợ trong điều trị UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ.

Mục tiêu

Khảo sát một số đặc điểm của BN UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ có hoá trị tân hỗ trợ.

Đánh giá một số độc tính hoá trị liên quan đến phác đồ hoá trị DCX/DCF theo CTCAE phiên bản 4.0.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Các BN UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ được hoá trị tân hỗ trợ bằng phác đồ DCX/DCF tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy từ 22/07/2019 đến 31/12/2020.

Phương pháp nghiên cứu

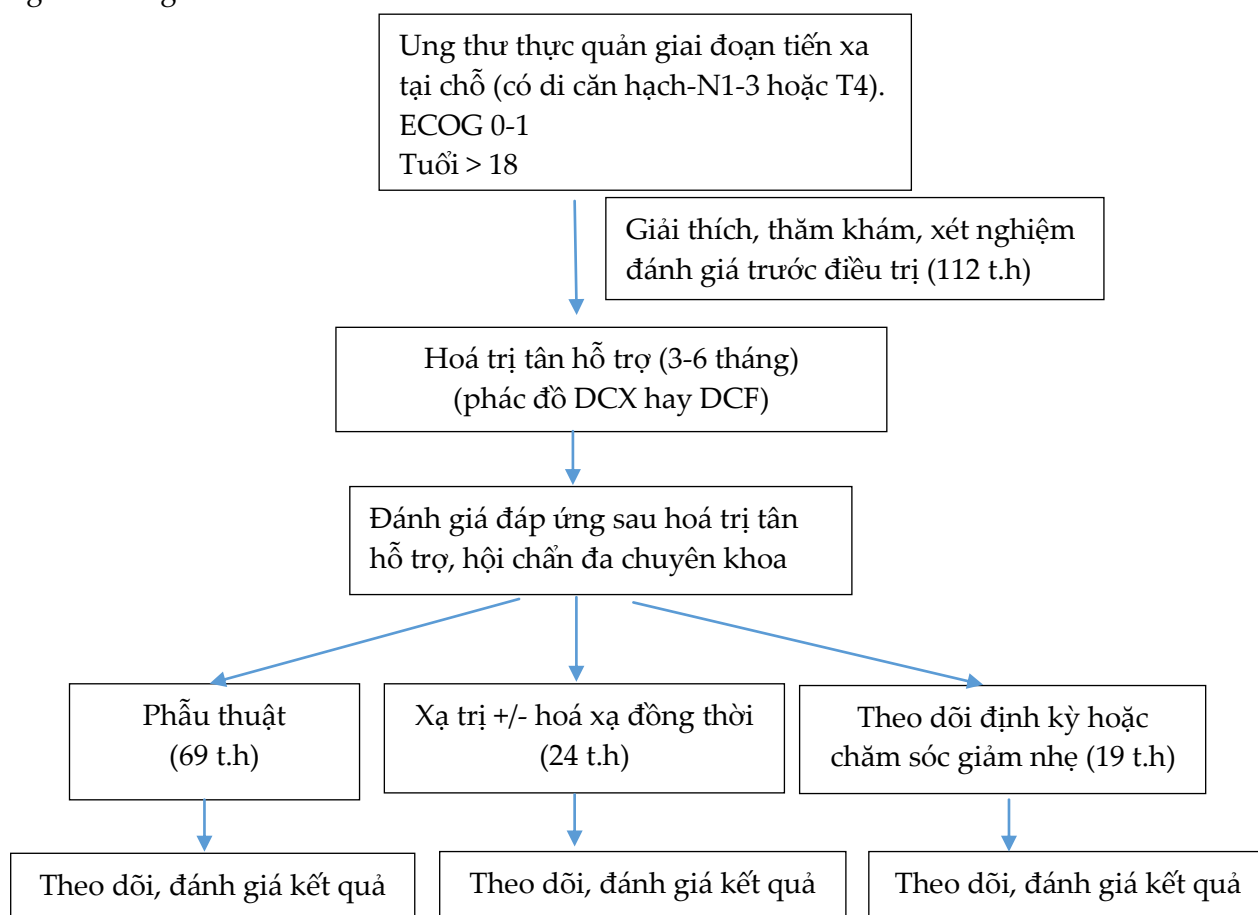
Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Quy trình thực hiện điều trị

Bệnh nhân được thông qua hội đồng hội chẩn ung thư đa chuyên khoa để chẩn đoán xác định, chỉ định điều trị, lập kế hoạch điều trị và làm hồ sơ điều trị cụ thể.

Phác đồ hoá trị 1: DCX trong đó Docetaxel tĩnh mạch (60-70 mg /m²) và Cisplatin (60-70 mg/m²) vào ngày thứ 1, và Capecitabine 2000 mg/m²/ngày) trong 14 ngày, cho mỗi 3 tuần (21 ngày) trong 3-6 chu kỳ.



Hình 1: Lược đồ quy trình thực hiện nghiên cứu

Phác đồ hoá trị 2: đối với bệnh nhân nuốt nghẹn nhiều, không thể uống thuốc nguyên viên sẽ sử dụng phác đồ DCF trong đó Docetaxel 40 mg/m², Leucovorin 400 mg/m², Fluorouracil 400 mg/m² vào ngày thứ 1; Fluorouracil 1000 mg/m² vào ngày 1, ngày 2; Cisplatin 40 mg/m² vào ngày 3, cho mỗi 2 tuần (14 ngày) trong 3-6 chu kỳ.

Yếu tố kích thích thuộc địa bạch cầu hạt (G-CSF) được sử dụng nếu bệnh nhân có giảm bạch

cầu trung tính cấp 4 hoặc giảm bạch cầu có sốt, nhưng không được sử dụng để dự phòng.

Độc tính huyết học và không huyết học được đánh giá theo tiêu chuẩn của Viện Ung Thư Quốc Gia Hoa Kỳ trước hoá trị hoặc bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị.

Đánh giá đáp ứng của UTTQ thông qua sự thay đổi về triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học bao gồm sự giảm kích thước trên hình ảnh

CT hoặc FDG-PET-CT sau khi hoàn thành 3 hoặc 6 chu kỳ hóa trị theo tiêu chí đánh giá đáp ứng trong khối u rắn (RECIST) phiên bản 1.1 CT/PET-CT và qua hình ảnh tổn thương thực quản qua nội soi, từ đó phân loại đáp ứng sau điều trị⁽⁸⁾:

Đáp ứng hoàn toàn (complete response - CR): định nghĩa là sự thay đổi hình thái rõ ràng như sẹo hẹp hay sẹo co kéo tại vị trí u ban đầu.

Đáp ứng một phần (partial response - PR): định nghĩa là thay đổi hình thái rõ ràng, chẳng hạn như giảm hoặc làm phẳng khối u hoặc tổn thương cao xung quanh vết loét, cùng với việc chữa lành sàn loét.

Bệnh ổn định (stable disease - SD) hay bệnh tiến triển (progressive disease - PD): định nghĩa là hình ảnh tổn thương UTTQ còn rõ ràng, làm hẹp lòng thực quản, không thay đổi khi so sánh với hình ảnh UTTQ trên nội soi trước điều trị.

Đánh giá tổng trạng theo tiêu chuẩn ECOG. Đánh giá các biến chứng điều trị theo CTCAE phiên bản 4.0. Thời gian theo dõi tính từ ngày điều trị đến ngày tổng kết nghiên cứu, ngày mất dấu theo dõi hay ngày ghi nhận tử vong.

Xử lý số liệu

Bảng phần mềm thống kê SPSS 20.1. So sánh các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống còn bằng phép kiểm Log-rank.

So sánh các tỉ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương, so sánh 2 trị số trung bình bằng phép kiểm Student. Ngưỡng giá trị có ý nghĩa thống kê là $p < 0,05$. Ngày tổng kết nghiên cứu là 31/10/2021.

Y đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Chợ Rẫy, số 867/CN-HĐĐĐ ký ngày 22/7/2019.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 22/07/2019 đến 31/12/2020 chúng tôi đã thực hiện hoá trị tân hỗ trợ cho 112 trường hợp UTTQ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại Trung tâm Ung bướu bệnh viện Chợ Rẫy

Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

	Số BN (n=112)	Tỉ lệ (%)
Giới tính		
Nam	111	99,1
Nữ	1	0,9
Tuổi		
Trung bình	61 (43-80)	
Bệnh kèm theo		
Không	80	71,4
Tăng huyết áp	19	17
Đái tháo đường	5	4,5
Viêm gan B	6	5,4
Viêm gan C	2	1,8
Khác	2	1,8
≥2 bệnh kèm theo	4	3,6
Viêm gan B + ung thư lười	1	0,9
Tăng huyết áp + Đái tháo đường type 2	2	1,8
Đái tháo đường type 2 + lao phổi cũ	1	0,9
BMI		
Trung vị	20,4 (14,7-30,9)	
ECOG		
0	36	32,1
1	76	67,9
Tiền căn		
Hút thuốc lá	31	27,7
Uống rượu	8	7,1
Không hút thuốc lá và không uống rượu	42	37,5
Hút thuốc lá + uống rượu	31	27,7
Triệu chứng lâm sàng		
Nuốt nghẹn	41	36,6
Nuốt nghẹn và sụt cân	71	63,4
Vị trí u		
1/3 trên	13	10,7
1/3 giữa	57	50,9
1/3 dưới	43	38,4
Giai đoạn bệnh		
Giai đoạn IIB	1	0,09
Giai đoạn III	38	33,9
Giai đoạn IVA	73	65,2

Tuổi trung bình của BN là $61,1 \pm 6,9$ (thấp nhất 43 tuổi, cao nhất 80 tuổi). Trong đó có 62 BN ≥ 60 tuổi chiếm 55,4%.

Theo kết quả chúng tôi ghi nhận được, có 71,4% BN không có bệnh kèm theo, trong đó các bệnh kèm theo thường gặp ghi nhận được là tăng huyết áp (17,0%), đái tháo đường type 2 (4,5%), viêm gan B (5,4%), viêm gan C (1,8%).

Ngoài ra, các bệnh lý đi kèm ghi nhận được ở độ tuổi từ 50 tuổi đến 70 tuổi chiếm 32,1%.

Tất cả BN có triệu chứng nuốt nghẹn, trong đó 41 BN (36,6%) có cả hai triệu chứng nuốt nghẹn và sụt cân. Thời gian nuốt nghẹn đa số trên 1 tháng chiếm 65,2%. Tuy nhiên, tình trạng nuốt nghẹn của BN chưa ảnh hưởng đến vấn đề dinh dưỡng đường miệng, cụ thể chỉ có 5 BN chiếm tỉ lệ 4,5% phải mở hồng tràng nuôi ăn trong quá trình điều trị.

Kết quả nghiên cứu ghi nhận được 21 (18,8%) BN không sụt cân tại thời điểm phát hiện bệnh, 49 (43,8%) BN có triệu chứng giảm <5% trọng lượng cơ thể tại thời điểm chẩn đoán, 32 (8,6%) BN giảm 5%-10% trọng lượng cơ thể, 10 (8,9%) BN giảm >10% trọng lượng cơ thể. Tiền căn hút thuốc lá được ghi nhận trên 31 BN chiếm 27,7% , tình trạng uống rượu chiếm 7,1% (08 BN).

Hơn 50% BN được chẩn đoán UTTQ 1/3 giữa. Tất cả BN đều có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tế bào gai.

Sau hoá trị tân hỗ trợ, có 99 trường hợp đáp ứng một phần trong đó có 83 (74,1%) độ biệt hoá

Bảng 3: Độc tính của hoá trị trên hệ tạo máu, gan-thận

	Bạch cầu	Bạch cầu hạt	Huyết sắc tố	Tiểu cầu	Gan (ALT/AST)	Creatinin	BUN
Độ 0 (%)	104 (92,9)	92 (82,1)	23 (20,5)	104 (92,9)	111 (99,1)	109 (97,3)	102 (91,1)
Độ 1 (%)	4 (3,6)	7 (6,3)	52 (46,4)	7 (6,3)	1 (0,9)	3 (2,7)	10 (8,9)
Độ 2 (%)	1 (0,9)	4 (3,6)	33 (29,5)	1 (0,9)	0	0	0
Độ 3 (%)	0	5 (4,5)	4 (3,6)	0	0	0	0
Độ 4 (%)	3 (2,7)	4 (3,6)	0	0	0	0	0

Về độc tính hoá trị trên hệ tạo máu (bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu) chúng tôi ghi nhận phần lớn trường hợp là bình thường (>80%). Huyết sắc tố giảm độ I-II chiếm 75,9%. Độc tính độ III-IV chúng tôi chỉ ghi nhận được 3 BN giảm bạch cầu (2,7%), 9 BN giảm bạch cầu hạt (8%), 4 BN giảm huyết sắc tố (3,6%). Trong nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào bị sốt giảm bạch cầu do hoá trị.

Phác đồ DCX/DCF cho thấy độc tính trên gan, thận rất thấp, hầu hết đều bình thường, nếu có chỉ ghi nhận tăng ALT độ I chiếm 0,9%, tăng creatinin độ I chiếm 2,7%, tăng BUN độ I chiếm

trung bình. Dùng phép kiểm Chi-bình phương để so sánh độ mô học với sự đáp ứng sau hoá trị tân hỗ trợ cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,551$.

Đặc điểm hoá trị

Bảng 2: Đặc điểm hoá trị tân hỗ trợ

	Số BN (n=112)	Tỉ lệ (%)
Phác đồ hoá trị		
Doce-Cis-Cape	105	93,8
Doce-Cis-5FU	7	6,2
Số chu kỳ hoá trị		
3 chu kỳ	59	52,7
4 chu kỳ	5	4,5
5 chu kỳ	9	8,0
6 chu kỳ	39	34,8
Điều trị giảm bạch cầu		
Có	12	10,7
Không	100	89,3

Hầu hết BN trong nghiên cứu được sử dụng phác đồ hoá trị DCX chiếm 93,8%, chỉ có 6,2% BN đã được hoá trị phác đồ DCF do triệu chứng nuốt nghẹn quá nhiều, không thể uống thuốc được. Có 59 BN chiếm 52,7% hoá trị DCX 3 chu kỳ trước phẫu thuật, có 34,8% BN phải hoá trị đủ 6 chu kỳ mới đồng ý phẫu thuật.

8,9%. Nghiên cứu không ghi nhận tác dụng ngoại ý trên gan, thận độ II-III do hoá trị.

Theo phân độ độc tính của hoá trị, ngoài độc tính trên hệ tạo máu, gan -thận, hoá trị còn gây ra tác dụng ngoại ý khác trên các cơ quan như da niêm, hệ tiêu hoá. Độc tính ghi nhận được như hội chứng bàn tay chân, viêm miệng, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, rụng tóc, sụt ký. Các tác dụng không mong muốn đa phần là độ I-II, thường gặp là hội chứng bàn tay chân chiếm 67%, buồn nôn chiếm 78,6%, nôn chiếm 70%, viêm miệng 56,2% và rụng tóc chiếm 67%. Tương tự độc tính trên gan thận, các tác dụng ngoại ý trên da, hệ

tiêu hoá không ghi nhận độ III-IV do hoá trị.

BÀN LUẬN

Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi

Ung thư thực quản thường gặp ở người lớn tuổi, đa số BN ở độ tuổi trên 60 hoặc 70 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của BN là 61,1 tuổi, thấp nhất 43 tuổi, cao nhất 80 tuổi. Tuổi trung bình của những BN UTTQ trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các tác giả khác⁽⁹⁻¹¹⁾.

Bảng 4: Phân bố tuổi theo tác giả

Tác giả	Năm	n	Tuổi trung bình
Ui T ⁽⁹⁾	2015	38	62 (46-74)
Hara H ⁽¹⁰⁾	2013	42	62(36-73)
Matsumoto A ⁽¹¹⁾	2016	55	62,9 (37-78)
Yokota T ⁽¹²⁾	2011	16	63,5 (40-75)
Chúng tôi	2019-2020	112	61,1 (43-80)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh hay gặp là từ 50 tuổi đến dưới 70 tuổi chiếm tỉ lệ 84%, tương tự số liệu của Phạm Văn Hoà⁽¹³⁾ là 72,8%, Phạm Đức Huấn⁽³⁾ là 69%.

Giới tính

Tỉ lệ nam: nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 111:1. Các tác giả trong nước cũng thấy UTTQ chiếm ưu thế ở nam với tỉ lệ nam: nữ là 30:1 đến 57:1^(9,10). Theo báo cáo GLOBOCAN 2020, UTTQ ở nam thường gặp hơn nữ gấp 2,9 lần⁽¹⁾. Điều này có thể do những khác biệt về lối sống và kinh tế xã hội của từng quốc gia, lãnh thổ tạo nên.

Bảng 5: Tỉ lệ nam: nữ theo tác giả

Tác giả	Năm	n	Nam: nữ
Matsumoto A ⁽¹¹⁾	2016	55	12,8:1
Yokota T ⁽¹²⁾	2011	16	13:3
Yamashita K ⁽¹⁴⁾	2016	74	3,6:1
Hara H ⁽¹⁰⁾	2013	42	20:1
Chúng tôi	2019-2020	112	111:1

Tiền căn hút thuốc lá và uống rượu

Hai yếu tố nguy cơ cao hàng đầu được xác nhận liên quan đến UTTQ là hút thuốc lá và uống rượu. Chúng tôi có 31 BN có tiền căn hút thuốc lá chiếm tỉ lệ 27,7%, 31 BN vừa hút thuốc lá và uống rượu chiếm tỉ lệ 27,7% (tương đồng với kết quả 26,2% của tác giả Phạm Đức Huấn⁽³⁾,

42 BN không hút thuốc lá và không uống rượu chiếm tỉ lệ 37,5%, và 8 BN chỉ uống rượu chiếm tỉ lệ 7,1%.

Vị trí u

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hơn 50% BN có khối u thực quản ở thực quản ngực giữa. Các tác giả khác thấy u thực quản ở 1/3 giữa chiếm 42% - 58% trong các nghiên cứu về UTTQ (10-12, 14) chỉ có tác giả Ui T⁽⁹⁾ ghi nhận UTTQ 1/3 dưới đến 55,3%.

Tỉ lệ phẫu thuật cắt thực quản nội soi sau hoá trị tân hỗ trợ là 61,6%, không ghi nhận tử vong chu phẫu.

Độc tính hoá trị

Độc tính huyết học

Bảng 6: Tỉ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3,4 theo tác giả

Tác giả	Tỉ lệ độc tính độ 3,4 (%)		
	Giảm bạch cầu	Giảm bạch cầu hạt	Sốt giảm bạch cầu hạt
Ui T ⁽⁹⁾	-	87	24
Matsumoto A ⁽¹¹⁾	61,8	63,6	30,9
Yokota T ⁽¹²⁾	62,5	62,5	25
Watanabe M ⁽¹⁵⁾	-	84,3	15,7
Hara H ⁽¹⁰⁾	45,2	83,3	2,4
Nguyễn Đức Lợi ⁽⁶⁾	-	-	-
Mariette C ⁽¹⁶⁾	7,2	6,1	-
Chúng tôi	2,7	8	-

^(*)hoá xạ đồng thời

Nhiều nghiên cứu⁽⁹⁻¹²⁾ cho thấy bất lợi chính của phác đồ DCF là xảy ra tác dụng ngoại ý, đặc biệt giảm bạch cầu hạt và sốt do giảm bạch cầu độ 3,4 là những biến cố có thể đe dọa tính mạng. Vì vậy, khi sử dụng phác đồ DCF, người ta khuyến cáo sử dụng thuốc dự phòng giảm bạch cầu G-CSF hoặc giảm liều docetaxel, thay cisplatin bằng oxaliplatin⁽¹²⁾. Nhờ vậy giảm đáng kể các độc tính giảm bạch cầu hạt và sốt giảm bạch cầu, mặc dù không có nghiên cứu nào so sánh về hiệu quả. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 BN có tình trạng giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt độ 3,4 nên chúng tôi có sử dụng G-CSF cho những bệnh nhân này.

Tỉ lệ giảm bạch cầu của chúng tôi thấp hơn các tác giả khác (Bảng 6) có thể do chúng tôi sử dụng DCF cải biên, đó là chuyển đổi liều tương

đương, thay thế 5-FU truyền tĩnh mạch bằng capecitabine viên uống. Lợi ích của việc chuyển đổi này là thuốc uống dung nạp tốt, BN không phải truyền 5-FU dài ngày nên hạn chế tác dụng ngoại ý. Theo đó, hoá trị tân hỗ trợ DCX/DCF hoặc hoá xạ đồng thời với CF có độc tính thấp, không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Tác dụng ngoại ý của hoá trị trên các hệ cơ quan khác

Ở tác dụng không mong muốn độ 1,2 số liệu của chúng tôi ghi nhận buồn nôn chiếm 86,6%, nôn ói chiếm 74,1%, viêm miệng 58%, tiêu chảy 35,7%. Số liệu của Nguyễn Đức Lợi⁽⁶⁾ cũng tương tự chúng tôi, không ghi nhận tác dụng ngoại ý

Bảng 7: Tỷ lệ độc tính trên gan-thận theo tác giả

	n	Tăng ALT (%)		Tăng AST (%)		Tăng BUN (%)		Tăng Creatinin (%)	
		Độ 1,2	Độ 3,4	Độ 1,2	Độ 3,4	Độ 1,2	Độ 3,4	Độ 1,2	Độ 3,4
Yokota T ⁽¹²⁾	16	0	0	0	0	0	0	0	0
Ui T ⁽⁹⁾	38	0	0	0	0	0	0	7	3
Hara H ⁽¹⁰⁾	42	40,2	4,8	38	0	0	0	21	0
Chúng tôi	112	1	0	0	0	8,9	0	2,7	0

KẾT LUẬN

Hoá trị tân hỗ trợ với phác đồ Docetaxel-Cisplatin-Capecitabine/5-Fluorouracil (DCX/DCF) ở những bệnh nhân UTTQ tiến xa tại chỗ có những tác dụng không mong muốn chấp nhận được, thường là giảm bạch cầu, giảm huyết sắc tố buồn nôn, nôn ói, viêm miệng, tiêu chảy. Mức độ biến chứng theo CTCAE phiên bản 4.0 chủ yếu là độ 1,2. Tỷ lệ phẫu thuật cắt thực quản nội soi sau hoá trị tân hỗ trợ là 61,6%, không ghi nhận tử vong chu phẫu. Đây là phác đồ điều trị hiệu quả, an toàn và ít biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer J Clin*, 71(3):209-249.
2. Tsushima T, Mizusawa J, Sudo K, et al (2016). Risk factors for esophageal fistula associated with chemoradiotherapy for locally advanced unresectable esophageal cancer: a supplementary analysis of JCOG0303. *Medicine*, pp.95.
3. Phạm Đức Huân, Đỗ Mai Lâm, Nguyễn Xuân Hoà, Nguyễn Văn Kiên, Nguyễn Ngọc Đan (2013). Kết quả cắt thực quản nội soi điều trị ung thư thực quản tại bệnh viện Việt Đức, in Những tiến bộ trong phẫu thuật nội soi điều trị ung thư thực quản. Những tiến bộ trong phẫu thuật nội soi điều trị ung thư thực quản, Bệnh viện Chợ Rẫy.

độ 3,4, nhưng tác dụng ngoại ý độ 1,2 ít hơn chúng tôi vì chúng tôi sử dụng bộ ba hoá trị (DCX/DCF) thay vì bộ đôi cho hoá xạ đồng thời (Cisplatin -5FU) của tác giả Nguyễn Đức Lợi⁽⁶⁾ nên độc tính hoá trị cao hơn.

Tỷ lệ độc tính hoá trị tân hỗ trợ so với tỷ lệ độc tính của hoá xạ đồng thời có kết quả tương tự nhau, chủ yếu độ 1,2 còn độ 3,4 rất thấp hoặc không có, có thể do có sự khác nhau về liều xạ trị, liều hoá trị sử dụng trong lúc xạ trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính gan-thận ghi nhận được chủ yếu là độ 1,2 với tỷ lệ thấp, lần lượt là 8,9%, 2,7%. Kết quả này phù hợp với ghi nhận của các tác giả khác^(9,10).

4. Stahl M, Stuschke M, Lehman N, et al (2005). Chemoradiation With and Without Surgery in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *J Clin Oncol*, 23(10):2310-2317.
5. Hàn Thanh Bình (2004). Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư biểu mô thực quản tại bệnh viện K giai đoạn 1998-2004. *Luận Văn Tốt Nghiệp Bác Sĩ Nội Trú*, Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Đức Lợi (2015). Đánh giá hiệu quả phác đồ hoá xạ trị đồng thời và một số yếu tố tiên lượng ung thư biểu mô thực quản giai đoạn II, IV tại bệnh viện K. *Luận Án Tiến Sĩ Y Học*, Đại học Y Hà Nội.
7. Dương Thuý Linh, Phạm Thị Mai, Trần Văn Tôn, Lại Thị Định, Nguyễn Văn Ba, Trần Viết Tiến (2021). Hiệu quả điều trị triệt căn bằng xạ trị điều biến liều đồng thời với hoá chất phác đồ Folfox cho bệnh nhân ung thư thực quản. *Y Học*, 1:5-9.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guidelines (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45:228-247.
9. Ui T, Hosoya M, Kurashina Y, et al (2015). Comparison of preoperative chemotherapy using docetaxel, cisplatin and fluorouracil with cisplatin and fluorouracil in patients with advanced carcinoma of the thoracic esophagus. *Dis Esophagus*, 28(2):180-187.
10. Hara H, Tahara M, Daiko H, et al (2013). Phase II feasibility study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci*, 104(11):1455-1460.
11. Matsumoto A, Nishikawa K, Yuda M, et al (2016). Early Response of Esophageal Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy with Docetaxel-Cisplatin-5-Fluorouracil Represents Sensitivity: A Phase II Study.pdf. *Anticancer Research*, 36:1937-1942.

12. Yokota T, Hatooka S, Ura T, et al (2011). Docetaxel plus 5-Fluorouracil and Cisplatin (DCF) Induction Chemotherapy for Locally Advanced Borderline-resectable T4 Esophageal Cancer.pdf. *Anticancer Research*, 31:3535-3542.
13. Phạm Văn Hoà (2007). Đánh giá kết quả của phẫu thuật Lewis-Santy trong điều trị ung thư thực quản 2/3 d. *Luận Văn Tốt Nghiệp Bác Sĩ Chuyên Khoa Cấp II*, Đại học Y Hà Nội
14. Yamashita K, Hosoda K, Moriya H, et al (2017). Prognostic Advantage of Docetaxel/Cisplatin/ 5-Fluorouracil Neoadjuvant Chemotherapy in Clinical Stage II/III Esophageal Squamous Cell Carcinoma due to Excellent Control of Preoperative Disease and Postoperative Lymph Node Recurrence. *Oncology*, 92(4):221-228.
15. Watanabe M, Nagai Y, Kinoshita K, et al (2011). Induction chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil for patients with node-positive esophageal cancer. *Digestion*, 83(3):146-152.
16. Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al (2014). Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*, 32(23):2416-2422.
17. Tsurumaru M, Kajiyama Y, Udagawa H, et al (2001). Outcomes of extended lymph node dissection for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 7(6):325-9.
18. Overman, MJ, Kazmi SM, Jhamb J, et al (2010). Weekly docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil as initial therapy for patients with advanced gastric and esophageal cancer. *Cancer*, 116(6):1446-53.
19. Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, et al (2014). Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg*, 101(38):321-38.

Ngày nhận bài báo:	08/12/2021
Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo:	10/02/2022
Ngày bài báo được đăng:	15/03/2022