

# KẾT QUẢ SƠM HOÁ XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TRIỆT CĂN UNG THƯ BIỂU MÔ VÂY THỰC QUẢN ĐOẠN 1/3 TRÊN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Trần Trung Bách<sup>1,2,✉</sup>, Nguyễn Minh Nhật<sup>1</sup>, Vũ Xuân Huy<sup>2</sup>  
Võ Văn Xuân<sup>2</sup>, Phạm Cẩm Phương<sup>1,3,4</sup>, Nguyễn Văn Hiếu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 40 bệnh nhân ung thư biểu mô vây thực quản đoạn 1/3 trên tại Khoa Xạ trị tổng hợp Tân Triều, Bệnh viện K từ tháng 1/2022 đến tháng 9/2023 nhằm đánh giá kết quả sớm của hoá xạ trị đồng thời triệt căn và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng - bệnh học. Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 60,9, đều là nam giới. Chiều dài khối u thực quản, PNI (Chỉ số dinh dưỡng tiên lượng) và tổng thời gian liệu trình xạ trị có liên quan đến kết quả đáp ứng sau điều trị ( $p < 0,05$ ). Các yếu tố này tiếp tục cho thấy mối liên quan đến kết quả đáp ứng sau điều trị trong phân tích hồi quy logistic đơn biến ( $p < 0,05$ ). Trong khi đó, phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy SII (Chỉ số đáp ứng viêm-miễn dịch hệ thống) có liên quan đến kết quả đáp ứng sau điều trị ( $p < 0,05$ ).

**Từ khóa:** Ung thư thực quản đoạn 1/3 trên, hoá xạ trị đồng thời triệt căn, chỉ số viêm - miễn dịch hệ thống, chỉ số dinh dưỡng tiên lượng.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) đoạn 1/3 trên, bao gồm các khối u đoạn cổ và ngực trên, hiếm gặp, chỉ chiếm 5 - 10% ung thư thực quản nói chung. Bệnh có tiên lượng xấu với tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) 5 năm trong khoảng 18 - 35%.<sup>1</sup>

Với vị trí giải phẫu đặc thù, ung thư thực quản đoạn 1/3 trên có những điểm khác biệt độc đáo về điều trị so với phần còn lại. Phẫu thuật với khối u thực quản đoạn gần thường yêu cầu kèm theo cắt toàn bộ thanh quản và hạ họng, từ đó, làm tăng nguy cơ biến chứng sau mổ và ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc

sống sau điều trị.<sup>2</sup> Trong trường hợp này, hoá xạ trị đồng thời (HXĐT) trở thành phương án được ưu tiên, với lợi thế cho phép bảo tồn thanh quản.<sup>3,4</sup>

Với tính chất hiếm gặp của bệnh, dữ liệu bằng chứng về HXĐT ung thư thực quản đoạn 1/3 trên, đến nay, còn hạn chế, chưa cho phép đạt được đồng thuận vững chắc ở nhiều khía cạnh, phải kể đến như cách thức xây dựng các thể tích bia, cũng như mức liều tối ưu. Bên cạnh đó, dù rằng với mục tiêu “triệt căn”, sẽ chỉ có khoảng 50 - 70% NB ung thư thực quản đoạn 1/3 trên nhận được đáp ứng trên lâm sàng sau HXĐT, tính chung cho cả đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) và một phần. Trong hơn 2/3 NB được phẫu thuật sau HXĐT, tổn thương ung thư được xác định còn tồn dư trên bệnh phẩm mổ.<sup>5</sup> Tiếp đó, những báo cáo về mô típ thất bại sau HXĐT đã thật sự chỉ ra vấn đề thách thức đối với các

Tác giả liên hệ: Trần Trung Bách

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trantrungbach@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/05/2024

Ngày được chấp nhận: 06/06/2024

nhà lâm sàng. Đa số NB ung thư thực quản 1/3 trên gặp tái phát tại chỗ - tại vùng, trong đó, trên 90% trường hợp, tái phát ngay tại vị trí u nguyên phát hay các nhóm hạch trong thể tích xạ trị ban đầu.<sup>4,6</sup>

Đã có nhiều nỗ lực nhằm cải thiện kết quả điều trị của ung thư thực quản đoạn 1/3 trên, những xu hướng nổi bật cần kể đến như chiến lược leo thang mức liều với các kỹ thuật xạ trị hiện đại, hoá trị cảm ứng và HXĐT theo sau, HXĐT cùng với phẫu thuật cắt thực quản cho những NB chọn lọc... Nhiều nghiên cứu đã và đang diễn ra để tìm đáp án cho câu hỏi về cách tiếp cận tối ưu. Dự báo mức độ đáp ứng với HXĐT được nhận định là một cơ sở quan trọng để quyết định chiến lược điều trị phù hợp với mỗi cá thể người bệnh. Trong xu hướng này, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vai trò quan trọng của đáp ứng viêm - miễn dịch hệ thống trong quá phát sinh, tiến triển và di căn của khối u.<sup>7</sup> Đáp ứng viêm - miễn dịch hệ thống được đánh giá dựa trên các thành phần tế bào máu ngoại vi (bạch cầu trung tính, bạch cầu lympho, tiểu cầu) và thành phần dịch thể (albumin). Một số dấu ấn sinh học đã cho thấy giá trị trong dự báo đáp ứng, tiên lượng tiến triển bệnh cũng như sống thêm toàn bộ trong ung thư thực quản như SII và PNI.<sup>8,9</sup>

Trên thực hành lâm sàng tại Việt Nam nói chung và Bệnh viện K nói riêng, ung thư thực quản đoạn 1/3 trên gần như là một chỉ định tuyệt đối của HXĐT trong chiến lược điều trị triệt căn. Tuy nhiên, chưa có nhiều dữ liệu đánh giá kết quả điều trị cùng các yếu tố ảnh hưởng, tập trung trên nhóm bệnh nhân ung thư thực quản ở vị trí hiếm gặp này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả đáp ứng sớm với HXĐT triệt căn của ung thư thực quản biểu mô vảy đoạn 1/3 trên và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng - bệnh học.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn*

Người bệnh có chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vảy thực quản đoạn 1/3 trên.

Được chỉ định HXĐT triệt căn với kỹ thuật IMRT hoặc VMAT.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

- Không hoàn thành liệu trình xạ trị.
- Hồ sơ bệnh án không đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.
- Ung thư thực quản tái phát.
- Ung thư thực quản đa ổ.
- Đã hoặc đang mắc một bệnh lý ung thư khác ngoài ung thư thực quản.
- Đã hoặc đang mắc một bệnh lý miễn dịch hoặc huyết học.

### 2. Phương pháp

#### *Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

#### *Thời gian và địa điểm nghiên cứu*

Từ tháng 1/2022 đến tháng 09/2023 tại Khoa Xạ trị tổng hợp Tân Triều, Bệnh viện K.

#### *Cỡ mẫu*

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện, tuyển chọn được 40 người bệnh phù hợp với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

#### *Phương pháp nghiên cứu*

Số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu trên phần mềm REDCap qua hỏi bệnh trực tiếp, khai thác hồ sơ bệnh án giấy và bệnh án điện tử.

#### *Các biến số nghiên cứu chính*

- *Đặc điểm lâm sàng*: Tuổi chẩn đoán (năm), giới, phân độ nuốt nghẹn theo WHO (độ 0 - 1/từ độ 2 trở lên), nuốt đau, sặc và/hoặc khàn tiếng, thời gian diễn biến bệnh(tháng), tiền sử thuốc

láp/rượu, sút cân, đặc điểm khối u (Chiều dài u, kích thước theo chu vi lòng thực quản) xác định trên nội soi, thăm dò hình ảnh (Cắt lớp vi tính, PET), giai đoạn TNM.

- Các chỉ số đánh giá tình trạng viêm - miễn dịch hệ thống được tính theo công thức dựa trên kết quả xét nghiệm trong vòng 2 tuần trước điều trị:

+ SII = số lượng tiểu cầu (G/l) × số lượng bạch cầu trung tính (G/l)/số lượng bạch cầu lympho (G/l)

+ PNI = Albumin (g/l) + 5 × số lượng bạch cầu lympho (G/l)

- Xạ trị: Tổng liều xạ (Gy), tổng thời gian xạ trị (ngày), gián đoạn xạ trị và lý do, các độc tính cấp tính từ độ 2 trở lên do tia xạ.

- Hóa trị: Phác đồ, số chu kỳ hoá trị hoàn thành, các độc tính cấp tính từ độ 2 trở lên do hóa trị.

- Kết quả đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1: Hoàn toàn, Một phần, Bệnh ổn định, Tiến triển, dựa trên kết quả thăm khám và xét nghiệm tại thời điểm 1 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị.<sup>10</sup>

### **Xử lý số liệu**

Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.0. Biến định tính được mô tả bằng số lượng và tỷ lệ phần trăm. Kiểm định Shapiro-Wilk được sử

dụng để xác định tính chuẩn của biến định lượng. Biến định lượng có phân bố chuẩn được mô tả bằng: trung bình (TB) ± SD (min - max) và biến có phân bố không chuẩn được mô tả bằng: trung vị (min - max). Ngưỡng cắt ngang của các biến số: tuổi, chiều dài u, SII, PNI, tổng thời gian xạ trị được xác định khi phân tích đường cong ROC với giá trị chỉ số Youden cao nhất để dự đoán khả năng đáp ứng với điều trị. Kiểm định khi bình phương ( $\chi^2$ ) và Fisher's Exact test được sử dụng để kiểm định khác biệt. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến được sử dụng để phân tích tương quan giữa các đặc điểm lâm sàng với đáp ứng điều trị. Các kết quả có sự khác biệt khi  $p < 0,05$ .

### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu không làm thay đổi chẩn đoán và điều trị của người bệnh. Mọi thông tin của người bệnh được đảm bảo bí mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu. Mục đích của nghiên cứu nhằm góp phần cải thiện kết quả điều trị cho người bệnh ung thư thực quản.

## **III. KẾT QUẢ**

Nghiên cứu của chúng tôi tuyển chọn được 40 người bệnh ung thư thực quản biểu mô vảy đoạn 1/3 trên được chỉ định HXĐT triệt căn. 100% người bệnh trong nghiên cứu này là nam giới.

### **1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

**Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

Chỉ số	Số lượng (n = 40)	Tỷ lệ (%)
<b>Đặc điểm lâm sàng</b>		
Tuổi chẩn đoán (năm): TB ± SD (min - max)	60,9 ± 6,8 (45 - 76)	
Nuốt nghẹn	32	80,0
Nuốt nghẹn độ ≥ 2 theo WHO	23	57,5
Nuốt đau	12	30,0
Nuốt sặc và/hoặc khàn tiếng	12	30,0

Chỉ số	Số lượng (n = 40)	Tỷ lệ (%)
Thời gian diễn biến bệnh trước khi vào viện (tháng): trung vị (min - max)	1,5 (0,0 - 6,0)	
Tiền sử	Hút thuốc	17 42,5
	Rượu bia	25 62,5
Sút ≥ 5% cân nặng	25 62,5	
<b>Đặc điểm khối u thực quản</b>		
Chiều dài khối u (cm): Trung vị (min - max)	5,0 (1,0 - 12,0)	
Kích thước khối u theo chu vi lòng thực quản	< 1/2 chu vi	12 30,0
	1/2 - gần toàn bộ chu vi	20 50,0
	Toàn bộ chu vi	8 20,0
Giai đoạn T	T1-2	8 20,0
	T3-4	32 80,0
Giai đoạn N	N0-1	10 25,0
	N2-3	30 75,0
Giai đoạn M	M0	38/2 95,0
	M1	2 5,0
Giai đoạn theo TNM phiên bản thứ 8	I-II	6 15,0
	III-IV	34 85,0
SII: Trung vị (min - max)	695,8 (218,5 - 2214,0)	
PNI: TB ± SD (min - max)	52,0 ± 5,0 (43,5 - 66,5)	

Tất cả người bệnh ung thư thực quản 1/3 trên trong nghiên cứu đều đến viện và được chẩn đoán khi đã có triệu chứng của bệnh. ung thư thực quản đoạn 1/3 trên gây ra nhiều trở ngại ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng của người bệnh. 80% người bệnh có nuốt nghẹn, đa số từ độ 2 trở lên, cần can thiệp dinh dưỡng

hỗ trợ (57,5%). 30% người bệnh có nuốt đau hay khàn tiếng do khối u xâm lấn miệng thực quản hay thần kinh thanh quản quặt ngược. 62,5% người bệnh khi vào viện có tình trạng sút cân từ 5% trọng lượng cơ thể trở lên. Đa số người bệnh đã ở giai đoạn tiến triển (III - IV) khi phát hiện bệnh.

**Bảng 2. Phác đồ xạ trị và độc tính cấp tính do tia xạ**

Chỉ số	Số lượng (n = 40)	Tỷ lệ (%)
Liều xạ trị (Gy): Trung vị (min - max)	61,6 (50,4 - 64,8)	
Tổng thời gian của liệu trình xạ trị (ngày): Trung vị (min - max)	43 (37 - 79)	
Gián đoạn liệu trình xạ trị	36 90,0	

	Chỉ số	Số lượng (n = 40)	Tỷ lệ (%)
Lý do gián đoạn xạ trị	Sự cố của hệ thống máy xạ trị	35	87,5
	Nghỉ lễ	5	12,5
	Nguyện vọng của người bệnh	3	7,5
	Điều chỉnh kế hoạch xạ trị	6	15,0
	Kết hợp từ 2 lý do trở lên	12	30,0
Độc tính cấp tính từ độ $\geq 2$ do xạ trị	Viêm da	21	52,5
	Viêm thực quản	10	25,0
	Chán ăn	2	5,0

Mức liều 61,6Gy với phân liều 2,2Gy trong chiến lược xạ trị tăng cường liều đồng thời (SIB) được lựa chọn cho đa số người bệnh trong nghiên cứu. Tình trạng gián đoạn liệu trình xạ trị được ghi nhận phổ biến (90,0%) với

nguyên nhân thường gặp nhất là do sự cố của hệ thống máy xạ trị (87,5%). Các tác dụng phụ do xạ trị từ độ 3 trở lên (1 trường hợp viêm da), gây gián đoạn xạ trị, hiếm gặp.

**Bảng 3. Phác đồ hóa chất và kết quả đáp ứng sớm**

	Chỉ số	Số lượng (n = 40)	Tỷ lệ (%)
Phác đồ hóa chất	CF	15	37,5
	FOLFOX	16	40,0
	Paclitaxel-Carboplatin	3	7,5
	CAPEOX	5	12,5
	Khác	1	2,5
Hoàn thành đủ số đợt dự kiến		36	90,0
Độc tính do hóa trị từ độ $\geq 2$	Hạ huyết sắc tố	6	15,0
	Hạ bạch cầu tổng	9	22,5
	Hạ bạch cầu trung tính	6	15,0
	Hạ bạch cầu lympho	30	75,0
	Hạ tiểu cầu	1	2,5
Kết quả đáp ứng sớm	Đáp ứng hoàn toàn	6	15,0
	Đáp ứng một phần	20	50,0
	Bệnh ổn định	7	17,5
	Bệnh tiến triển	7	17,5

Đa số NB trong nghiên cứu được lựa chọn phác đồ kết hợp nền tảng 5FU và 1 tác nhân muối platinum (CF, FOLFOX), cho thấy khả

năng dung nạp tương đối tốt. Độc tính cấp liên quan hóa trị thường gặp trên hệ tạo máu. Hạ bạch cầu lympho đáng chú ý với 75% NB có độc

tính độ  $\geq 2$ . Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện các độc tính khác từ độ 2 trở lên như tiêu chảy, nôn, độc tính thần kinh,

sốt hạ bạch cầu, tăng men gan, tăng creatinine. 65% NB có đáp ứng với điều trị (Hoàn toàn hay một phần).

**Bảng 4. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng - bệnh học với kết quả đáp ứng sớm sau HXĐT**

Chỉ số		Đáp ứng với điều trị		p
		Có đáp ứng (ĐUHT hoặc một phần)	Không đáp ứng (Bệnh ổn định hoặc tiến triển)	
Chiều dài u (cm)	$\geq 6,5$	3	6	<b>0,044**</b>
	$< 6,5$	23	8	
Nuốt sặc và/hoặc khàn tiếng	Có	7	5	0,720**
	Không	19	9	
Sút cân	$\geq 5\%$	17	8	0,608*
	$< 5\%$	9	6	
Giai đoạn theo TNM	I và II	5	1	0,399**
	III và IV	21	13	
SII	$\geq 373,3$	23	10	0,214**
	$< 373,3$	3	4	
PNI	$\geq 46,1$	25	10	<b>0,043**</b>
	$< 46,1$	1	4	
Tổng thời gian điều trị xạ trị (ngày)	$\geq 43$	11	11	<b>0,028*</b>
	$< 43$	15	3	

**Chú thích:** \*X<sup>2</sup> test, \*\*Fisher Exact test;

**SII** (systemic immune-inflammation index - chỉ số đáp ứng viêm-miễn dịch hệ thống),

**PNI** (prognostic nutritional index - chỉ số dinh dưỡng có ý nghĩa tiên lượng).

Bảng 4 trình bày mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng với kết quả đáp ứng sớm sau điều trị HXĐT. Chiều dài khối u, chỉ số PNI và

tổng thời gian xạ trị là những yếu tố cho thấy có liên quan với kết quả đáp ứng sau HXĐT ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 5. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến ảnh hưởng của một số đặc điểm lâm sàng – bệnh học đến kết quả đáp ứng sớm**

Chỉ số	Đơn biến			Đa biến		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
<b>Tuổi</b>						
< 65 tuổi	1	-	-	-	-	-
≥ 65 tuổi	3,18	0,58 - 17,41	0,183	-	-	-
<b>Chiều dài u</b>						
< 6,5cm	<b>5,75</b>	<b>1,16 - 28,55</b>	<b>0,032</b>	5,71	0,56 – 57,90	0,141
≥ 6,5cm	1	-	-	1	-	-
<b>Giai đoạn TNM</b>						
I + II	3,10	0,32 - 29,54	0,326	13,50	0,48 – 380,90	0,127
III + IV	1	-	-	1	-	-
<b>Nuốt sặc và/hoặc khàn tiếng</b>						
Không	1	-	-	-	-	-
Có	0,66	0,16 - 2,68	0,564	-	-	-
<b>Hút thuốc</b>						
Không	1	-	-	-	-	-
Có	0,40	0,11 - 1,50	0,174	-	-	-
<b>Uống rượu bia</b>						
Không	1	-	-	-	-	-
Có	0,32	0,07 - 0,141	0,132	-	-	-
<b>Sút cân</b>						
< 5%	1,42	0,37 - 5,37	0,608	4,32	0,56 - 33,49	0,161
≥ 5%	1	-	-	1	-	-
<b>SII (chỉ số đáp ứng viêm–miễn dịch hệ thống)</b>						
< 373,3	3,07	0,58 - 16,31	0,189	<b>17,48</b>	<b>1,41 - 216,31</b>	<b>0,026</b>
≥ 373,3	1	-	-	1	-	-
<b>PNI (chỉ số dinh dưỡng có ý nghĩa tiên lượng)</b>						
< 46,1	1	-	-	1	-	-
≥ 46,1	10,00	0,99 - 100,82	0,051	4,56	0,26 - 81,37	0,302

Chỉ số	Đơn biến			Đa biến		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
<b>Tổng thời gian điều trị xạ trị</b>						
< 43 ngày	<b>5,00</b>	<b>1,12 - 22,30</b>	<b>0,035</b>	7,55	0,93 - 61,12	0,058
≥ 43 ngày	1	-	-	1	-	-

**Chú thích:** OR (Odds ratio – tỷ suất chênh), CI (Confidence Interval – Khoảng tin cậy)

Trong phân tích hồi quy logistic đơn biến, chiều dài khối u  $\geq 6,5\text{cm}$  và tổng thời gian liệu trình xạ trị  $\geq 43$  ngày là các yếu tố cho thấy mối liên quan có ý nghĩa đến kết quả đáp ứng sớm. Trong mô hình hồi quy logistic đa biến, kết quả SII cao ( $\geq 373,29$ ) trước điều trị đi kèm với kết quả đáp ứng kém hơn sau HXĐT ( $p < 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô vảy thực quản đoạn 1/3 trên tại Khoa Xạ trị tổng hợp Tân Triều, Bệnh viện K, trong khoảng thời gian 1/2022 - 9/2023, cho thấy ung thư thực quản đoạn gần chia sẻ đặc điểm lâm sàng tương đồng với ung thư thực quản ở phần còn lại. Bệnh nổi trội ở nam giới, thường gặp ở độ tuổi trung niên, nuốt nghẹn là lý do chính khiến NB đến viện thăm khám và khi đó, bệnh thường đã ở giai đoạn tiến triển với 80% khối u xâm lấn ra ngoài thực quản (T3/4), 75% trường hợp có di căn hạch. Bên cạnh đó, với vị trí giải phẫu kế cận vùng thanh quản - hạ họng và thần kinh thanh quản quặt ngược, các triệu chứng liên quan đến tình trạng u xâm lấn các cấu trúc này, gồm sặc, khàn tiếng hay nuốt đau, khá thường gặp với ung thư thực quản đoạn 1/3 trên, cũng là vấn đề cần lưu ý trong quản lý tình trạng dinh dưỡng của NB. Về đặc điểm điều trị, mặc dù tổng liều xạ cao hơn mức liều tiêu chuẩn (50,4Gy, phân liều 1,8Gy) được khuyến cáo cho các khối u 1/3 trên thực quản, tuy nhiên, hiện tại chưa có đồng thuận về mức liều tiêu chuẩn. Những bệnh nhân trong

nghiên cứu của chúng tôi được chỉ định mức liều từ 50,4Gy đến 64,8Gy, trung vị 61,6Gy. Mức liều và phân liều xạ trị sẽ được bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định trong quá trình lập kế hoạch, ưu tiên mức liều tối đa đến thể tích bia mà vẫn tuân thủ các giới hạn liều đến các cơ quan nguy cấp. Các lựa chọn phác đồ hoá trị trong HXĐT ung thư thực quản đoạn 1/3 trên cũng rất đa dạng, dựa trên kết hợp nền tảng platinum cùng nhóm chống chuyển hoá (5FU) hoặc Taxan. Các ghi nhận về độc tính liên quan đến tia xạ và hoá chất, tỷ lệ hoàn thành liệu trình hoá trị dự kiến, tỷ lệ gián đoạn liệu trình xạ trị cho thấy khả năng dung nạp thuận lợi của các bệnh nhân ung thư thực quản đoạn gần với HXĐT. Dù liệu trình xạ trị bị ngắt quãng trong 90% trường hợp, lý do chính đến từ sự cố của máy xạ trị, không có trường hợp nào gián đoạn do độc tính của điều trị.

Tại thời điểm 1 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị, 26/40 (65%) NB được ghi nhận có đáp ứng với HXĐT, trong đó 15% trường hợp ĐƯHT, 50% đáp ứng một phần, dựa trên hình ảnh cắt lớp vi tính và nội soi. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn bộ tiêu chuẩn RECIST 1.1 để phân loại mức độ đáp ứng sau điều trị. RECIST 1.1, mặc dù được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu về ung thư thực quản, tuy nhiên, sau xạ trị, các nhà lâm sàng thường gặp khó khi phân biệt dày thành thực quản do phản ứng viêm với u tồn dư sau xạ trị, thêm vào đó là vấn đề xác định ĐƯHT tại các hạch vùng. Trong bối cảnh này, PET/CT với 18FDG,



siêu âm nội soi hay sinh thiết có thể hữu ích, tuy nhiên, vẫn rất cần những công cụ mới, giúp cải thiện hiệu quả đánh giá lại giai đoạn bệnh (Restaging) hay mức độ đáp ứng sau HXĐT cho ung thư thực quản.<sup>11</sup>

Phân tích đơn biến cho thấy chiều dài khối u nguyên phát có liên quan đến mức độ đáp ứng với HXĐT của ung thư thực quản. Các khối u dài trên 6,5cm thường đi kèm với kết quả đáp ứng kém hơn. Trong dữ liệu y văn, chiều dài khối u đã được xác định là một yếu tố tiên lượng độc lập đối với các bệnh nhân ung thư thực quản biểu mô vảy được HXĐT triệt căn.<sup>12</sup> Tổng thời gian của liệu trình xạ trị cũng là một thông số có liên quan đến đáp ứng điều trị. Những hiểu biết về sinh học bức xạ về hiện tượng tái lập quần thể tế bào u, thường diễn ra đặc biệt mạnh mẽ sau tuần thứ 4 của liệu trình, là lý giải chính cho tác động tiêu cực của một liệu trình xạ trị kéo dài đến kết quả điều trị. NC này cho thấy những NB có liệu trình xạ trị trên 43 ngày, tương ứng khoảng 6 tuần, bộc lộ kết quả sớm sau điều trị kém hơn. Đây là một kết quả rất đáng chú ý khi liệu trình xạ trị với mức liều 64,8Gy, trải dài trong 36 buổi xạ, trong 7 - 8 tuần hiện đang là một thực hành lâm sàng phổ biến. Với một liều xạ trị cao, được khuyến cáo cho các khối u thực quản đoạn 1/3 trên, đa số NB trong nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn chiến lược tăng cường liều đồng thời (SIB - Simultaneous Integrated Boost). Khi đó, trong mỗi buổi điều trị, khối u nguyên phát và hạch di căn nhận liều tăng cường (2,12 đến 2,2Gy) đồng thời với phân liều quy ước (1,8Gy), nhờ vậy tổng thời gian của liệu trình xạ trị được rút ngắn. SIB là một cách thức phổ biến để leo thang mức liều xạ, đã cho thấy tiềm năng trong ung thư thực quản với thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III ARTDECO gần đây.<sup>13</sup>

SII, chỉ số cấu thành bởi số lượng bạch

cầu trung tính, bạch cầu lympho và tiểu cầu trong máu ngoại vi, được xem là phản ánh của tình trạng đáp ứng viêm - miễn dịch hệ thống. Nhiều dữ liệu y văn gần đây cho thấy SII là một dấu ấn sinh học tiềm năng trong ung thư thực quản, với tính sẵn có, dễ tiếp cận là một ưu điểm quan trọng. SII là một yếu tố tiên lượng độc lập trong ung thư thực quản, SII càng cao, kết cục sống thêm càng tồi. Trên đối tượng NB ung thư thực quản biểu mô vảy được xạ trị triệt căn, phân tích gộp của Zeng và cộng sự (2023) cho kết quả SII trước điều trị tăng cao là yếu tố dự báo xấu cho OS và PFS ( $p < 0,05$ ).<sup>8</sup> Nghiên cứu của chúng tôi, trong mô hình hồi quy logistic đa biến, cho thấy SII là yếu tố độc lập có giá trị dự báo đáp ứng điều trị với ngưỡng cut-off 374,29.<sup>7,9,14</sup>

Chỉ số PNI được xây dựng dựa trên nồng độ albumin và số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi. Tình trạng giảm albumin và bạch cầu lympho có thể dẫn đến suy giảm đáp ứng miễn dịch, tạo ra thuận lợi cho khối u phát triển và tái phát.<sup>7,15</sup> PNI cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập cho OS, PNI càng thấp, OS càng giảm. Trong nhóm NB ung thư thực quản biểu mô vảy đoạn ngực được phẫu thuật triệt căn, nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2018) đã cho kết quả PNI là một yếu tố tiên lượng cho OS sau 5 năm ( $p < 0,001$ ).<sup>9</sup> Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên hệ giữa PNI trước điều trị và mức độ đáp ứng với HXĐT.

Chúng tôi nhận thấy được một số điểm hạn chế quan trọng của nghiên cứu này, cần phải kể đến như cỡ mẫu khiêm tốn, nguy cơ sai lầm thiên lệch trong chọn mẫu, thiếu đồng nhất trong phác đồ điều trị (Liều xạ, cách thức trải liều, phác đồ hoá chất), thời gian theo dõi chưa đủ dài, sinh thiết hay PET/CT với 18FDG chưa được sử dụng thường quy trong đánh giá đáp ứng sau điều trị. Những điểm hạn chế này cần được cải thiện trong các nghiên cứu tiếp theo.

## V. KẾT LUẬN

HXĐT với mục đích triệt căn cho ung thư thực quản đoạn 1/3 trên là chiến lược điều trị an toàn về khía cạnh độc tính và khả năng dung nạp, 65% người bệnh ghi nhận đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần tại thời điểm 1 tháng sau khi kết thúc liệu trình. Chiều dài khối u nguyên phát, tổng thời gian của liệu trình xạ trị và đặc biệt, các dấu ấn sinh học của đáp ứng viêm - miễn dịch hệ thống SII và PNI cho thấy mối liên quan với kết quả đáp ứng sớm với hoá xạ trị đồng thời trong ung thư biểu mô vảy thực quản đoạn 1/3 trên. Dù một số điểm hạn chế của nghiên cứu, SII vẫn cho thấy tiềm năng giá trị dự báo đáp ứng sớm với HXĐT trong phân tích đa biến với mô hình hồi quy logistic. Những nghiên cứu tiếp theo với số lượng NB lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn cần được thực hiện để có thể xác định đầy đủ hơn giá trị dự báo - tiên lượng của các dấu ấn sinh học tiềm năng này, từ đó, cung cấp cho nhà lâm sàng cơ sở tin cậy để kịp thời điều chỉnh kế hoạch điều trị cho từng người bệnh cụ thể, cải thiện kết quả điều trị cuối cùng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoeben A, Polak J, Voorde LVD, Hoebbers F, Grabsch HI, Vos-Geelen J de. Cervical esophageal cancer: a gap in cancer knowledge. *Annals of Oncology*. 2016; 27(9): 1664-1674. doi:10.1093/annonc/mdw183.
2. De Virgilio A, Costantino A, Festa BM, et al. Oncological outcomes of cervical esophageal cancer treated primarily with surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280(1): 373-390. doi:10.1007/s00405-022-07589-z.
3. Patel DC, Yang CFJ, Liou DZ, Berry MF. Treatment and Outcomes of Proximal Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2023; 30(2): 818-827. doi:10.1245/s10434-022-12683-x.
4. Buckstein M, Liu J. Cervical Esophageal Cancers: Challenges and Opportunities. *Curr Oncol Rep*. 2019; 21(5): 46. doi:10.1007/s11912-019-0801-7.
5. Valmasoni M, Pierobon ES, Zanchettin G, et al. Cervical Esophageal Cancer Treatment Strategies: A Cohort Study Appraising the Debated Role of Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25(9): 2747-2755. doi:10.1245/s10434-018-6648-6.
6. de Vos-Geelen J, Geurts SME, Nieuwenhuijzen GAP, et al. Patterns of recurrence following definitive chemoradiation for patients with proximal esophageal cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021; 47(8): 2016-2022. doi:10.1016/j.ejso.2021.02.001.
7. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*. 2010; 140(6): 883-899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.
8. Zeng X, Ye L, Luo M, Zeng D, Chen Y. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in Chinese esophageal squamous cell carcinoma patients receiving radical radiotherapy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(25): e34117. doi:10.1097/MD.00000000000034117.
9. Zhang H, Shang X, Ren P, et al. The predictive value of a preoperative systemic immune-inflammation index and prognostic nutritional index in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*. 2018; 234(2): 1794-1802. doi:10.1002/jcp.27052.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009; 45(2): 228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.

11. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(7): 965-974. doi:10.1016/S1470-2045(18)30201-8.
12. Xu H, Wu S, Luo H, et al. Prognostic value of tumor length and diameter for esophageal squamous cell cancer patients treated with definitive (chemo)radiotherapy: Potential indicators for nonsurgical T staging. *Cancer Med.* 2019; 8(14): 6326-6334. doi:10.1002/cam4.2532.
13. Hulshof MCCM, Geijssen D, Rozema T, et al. A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. *JCO.* 2020; 38(4\_suppl): 281-281. doi:10.1200/JCO.2020.38.4\_suppl.281.
14. Li X, Zhang S, Lu J, Li C, Li N. The prognostic value of systemic immune-inflammation index in surgical esophageal cancer patients: An updated meta-analysis. *Front Surg.* 2022; 9:922595. doi:10.3389/fsurg.2022.922595.
15. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009; 30(7): 1073-1081. doi:10.1093/carcin/bgp127.

## Summary

### SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEXES AND PRIMARY OUTCOME AFTER RADICAL CONCURENT CHEMORADIO THERAPY IN UPPER THIRD ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

A descriptive study was performed in 40 male patients diagnosed with upper third esophageal squamous cell carcinoma at the General Radiotherapy Department of Vietnam National Cancer Hospital from January 2022 to September 2023 to describe the association between clinical characteristics, systemic immune-inflammation indexes and primary outcome after radical concurrent chemoradiotherapy in upper third esophageal squamous cell carcinoma. The average age is 60.9 years. Tumor length, PNI (prognostic nutritional index) and radiotherapy duration are factors related to post-treatment response ( $p < 0.05$ ). In univariate logistic regression analysis, tumor length, PNI and radiotherapy duration are independent predictive factors for treatment response ( $p < 0.05$ ). In multivariable logistic regression analysis, SII (systemic immune-inflammation index) is an independent factor predicting response to treatment ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** Esophageal squamous cell carcinoma, upper third, concurrent chemoradiotherapy, systemic immune-inflammation indexes.