

ĐÁP ỨNG MÔ BỆNH HỌC THEO HỆ THỐNG MANDARD VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG, GIẢI PHẪU BỆNH Ở 65 BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO VỎY THỰC QUẢN HÓA XẠ TRỊ TIỀN PHẪU

Nguyễn Duy Hoàng^{1*}

Bùi Thị Mỹ Hạnh², Ngô Thị Minh Hạnh¹

Nguyễn Văn Phú Thắng¹, Nguyễn Thị Hà¹

Lê Thị Trang¹, Nguyễn Quang Thi¹, Đinh Ngọc Minh Anh¹

Lê Minh Sơn¹, Vũ Quang Đức¹, Đỗ Văn Huy³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, hóa xạ trị tiền phẫu theo phác đồ CROSS và phân tích mối liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học với đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 65 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, hóa xạ trị tiền phẫu theo phác đồ CROSS và phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2023. Đánh giá đáp ứng mô bệnh học theo hệ thống Mandard.

Kết quả: 100% bệnh nhân là nam giới, tuổi trung bình $58,2 \pm 7,3$ năm. 56,9% bệnh nhân u ở 1/3 giữa thực quản. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (ypT0) và mức độ thoái triển u sau hóa xạ trị tiền phẫu (TRG1) đều đạt 36,9%; tỷ lệ không di căn hạch (ypN0) đạt 72,3%. Phân tích đa biến không xác định được yếu tố độc lập dự đoán TRG1 ($p > 0,05$).

Kết luận: Hóa xạ trị tiền phẫu theo phác đồ CROSS trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản cho hiệu quả điều trị cao.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản, hóa xạ trị tiền phẫu, hệ thống Mandard.

ABSTRACT

Objectives: To describe the clinical and pathological characteristics on 65 patients with ESCC who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy following the CROSS protocol, and analyze the correlation with clinical and pathological features

Subjects and methods: A retrospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 65 patients with ESCC who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy following the CROSS protocol and curative surgery at the 108 Military Central Hospital from January 2020 to December 2023.

Results: All patients were male, with a mean age of 58.2 ± 7.3 years. Tumors were located in the middle third of the esophagus in 56.9% of cases. The rates of pathological complete response (ypT0) and tumor regression grade 1 (TRG1) after nCRT were both 36.9%; the rate of no lymph node metastasis (ypN0) was 72.3%. Multivariate analysis did not identify any independent predictors for TRG1 ($p > 0.05$).

Conclusions: Neoadjuvant chemoradiotherapy using the CROSS regimen demonstrated high therapeutic efficacy in patients with esophageal squamous cell carcinoma.

Keywords: Esophageal squamous cell carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy, Mandard system.

Chịu trách nhiệm nội dung: Nguyễn Duy Hoàng, Email: nguyenduyhoang091991@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/6/2025; mời phản biện khoa học: 6/2025; chấp nhận đăng: 26/11/2025.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

²Trường Đại học Y Hà Nội; ³Đại học VinUni.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào vảy thực quản (Esophageal squamous cell carcinoma - ESCC) là bệnh lí ác tính tiêu hóa phổ biến, xếp thứ 7 về tỉ

lệ mắc và thứ 6 về tử vong toàn cầu [1]. Tại Việt Nam, ESCC chiếm ưu thế, đặc biệt ở nam giới, với tỉ lệ phát hiện muộn cao [2]. Hóa xạ trị tiền phẫu theo phác đồ CROSS (carboplatin, paclitaxel, 41,4

Gy) đã cải thiện tỉ lệ phẫu thuật triệt căn và thời gian sống thêm [3]. Mức độ thoái triển u (Tumor regression grade - TRG) theo hệ thống Mandard là chỉ số quan trọng đánh giá hiệu quả hóa xạ trị tiền phẫu, trong đó, TRG1 (đáp ứng hoàn toàn) có liên quan đến tiên lượng bệnh tốt hơn [4, 5]. Tuy nhiên, dữ liệu về ESCC sau hóa xạ trị tiền phẫu tại Việt Nam còn hạn chế, đặc biệt tại các cơ sở y tế quân đội, nơi tập trung nhiều bệnh nhân (BN) nam, với đặc điểm dịch tễ riêng.

Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của BN ESCC trước và sau hóa xạ trị tiền phẫu theo phác đồ CROSS tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108; đồng thời, đánh giá TRG theo hệ thống Mandard và phân tích mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh trên các BN nghiên cứu.

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

65 BN ESCC, hóa xạ trị tiền phẫu theo phác đồ CROSS và phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2023.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: BN chẩn đoán xác định ESCC bằng sinh thiết nội soi; BN hoàn thành hóa xạ trị tiền phẫu (carboplatin AUC 2, paclitaxel 50 mg/m² hàng tuần, xạ trị 41,4 Gy/23 phân liều) và phẫu thuật triệt căn; BN có hồ sơ bệnh án (lâm sàng, giải phẫu bệnh) đủ thông tin nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: BN thiếu dữ liệu nghiên cứu; BN có kết quả mô bệnh học khác ESCC; BN không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu, mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu: dựa trên tỉ lệ TRG1 (29% [3]) trong y văn, với độ tin cậy 95%, sai số 10%; tính được cỡ mẫu tối thiểu là 58 BN. Thực tế, chúng tôi chọn mẫu thuận tiện toàn bộ 65 BN đáp ứng tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu.

- Thu thập dữ liệu:

+ Lâm sàng: tuổi, giới tính, vị trí u, giai đoạn TNM lâm sàng (cTNM, AJCC 8th) [6], tổn thương nội soi (loét, sùi, thâm nhiễm).

+ Giải phẫu bệnh: sinh thiết trước điều trị (độ mô học: biệt hóa cao, trung bình, kém), mô bệnh học sau phẫu thuật (ypTNM, TRG) [4]. Cốt định mẫu mô

trong dung dịch formalin 10%, nhuộm H&E. Đánh giá độc lập TRG bởi hai nhà giải phẫu bệnh (kính hiển vi 100-400x, hệ số kappa 0,65).

+ Phác đồ hóa xạ trị tiền phẫu: hóa trị (carboplatin AUC 2, paclitaxel 50 mg/m², 5 chu kỳ hàng tuần), kết hợp xạ trị (41,4 Gy, 23 phân liều); phẫu thuật cắt thực quản (thực hiện sau 6-8 tuần hóa xạ trị tiền phẫu).

- Đạo đức: nghiên cứu thông qua Hội đồng Đạo đức, Đại học Y Hà Nội (Quyết định số 128/QĐ-ĐHYHN, ngày 17/01/2025).

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 22.0. Kiểm tra phân phối chuẩn bằng Shapiro-Wilk với biến định lượng (trung bình $\pm$ SD); tính tần số, tỉ lệ % với biến định tính; đánh giá mối liên quan bằng kiểm χ^2 (giá trị kì vọng ≥ 5), Fisher's exact test (giá trị kì vọng < 5). Phân tích đa biến hồi quy logistic xác định yếu tố dự đoán TRG1. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Số BN (n = 65)	Tỉ lệ (%)
Tuổi (năm)	< 40	1	1,5
	40-50	12	18,5
	50-60	23	35,4
	60-70	25	38,5
	≥ 70	4	6,1
	$\pm$ SD	58,2 $\pm$ 7,3	
Giới tính	Nam	65	100
	Nữ	0	0
Vị trí u trên thực quản	1/3 giữa	37	56,9
	1/3 dưới	28	43,1
Tổn thương nội soi	Loét	2	3,1
	Sùi	49	75,4
	Thâm nhiễm	14	21,5
Giai đoạn u (cT)	cT1	3	4,6
	cT2	8	12,3
	cT3	54	83,1
Giai đoạn hạch (cN)	cN0	5	7,7
	cN1	39	60,0
	cN2	21	32,3
Giai đoạn lâm sàng	Giai đoạn II	12	18,5
	Giai đoạn III	53	81,5

100% BN là nam giới, độ tuổi trung bình là 58,2 ± 7,3 tuổi. Chủ yếu BN có u vị trí 1/3 giữa thực quản (56,9%), tổn thương dạng sùi (75,4%), u giai đoạn III (81,5%).

3.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Bảng 2. Đặc điểm giải phẫu bệnh sau hóa xạ trị tiền phẫu (n = 65)

Đặc điểm		Số BN (n = 65)	Tỉ lệ (%)
Độ mô học (trước điều trị)	Biệt hóa trung bình	49	75,4
	Kém biệt hóa	16	24,6
Giai đoạn u (ypT)	ypT0	24	36,9
	ypT1	9	13,8
	ypT2	18	27,7
	ypT3	14	21,6
Giai đoạn hạch (ypN)	ypN0	47	72,3
	ypN1	11	16,9
	ypN2	7	10,8

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (ypT0) 36,9%, tỉ lệ không di căn hạch (ypN0) 72,3%.

- Phân bố mức độ thoái triển u (TRG) sau hóa xạ trị tiền phẫu (n = 65):

- + TRG1: 24 BN (36,9%).
- + TRG2: 9 BN (13,8%).
- + TRG3: 12 BN (18,5%).
- + TRG4: 10 BN (15,4%).
- + TRG5: 10 BN (15,4%).

Đa số BN mức độ thoái triển u sau hóa xạ trị tiền phẫu là TRG1 (36,9%).

3.3. Liên quan giữa TRG với đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh

Bảng 3. Phân nhóm theo đặc điểm lâm sàng và TRG

Đặc điểm		TRG1 (n = 24)	TRG2-5 (n = 41)	P
Tuổi	< 60	13 (54,2%)	20 (48,8%)	0,72
	≥ 60	11 (45,8%)	21 (51,2%)	
Vị trí u	1/3 giữa	14 (58,3%)	23 (56,1%)	0,83
	1/3 dưới	10 (41,7%)	18 (43,9%)	
Giai đoạn lâm sàng	II	5 (20,8%)	7 (17,1%)	0,75
	III	19 (79,2%)	34 (82,9%)	
Độ mô học	Biệt hóa trung bình	19 (79,2%)	30 (73,2%)	0,59
	Kém biệt hóa	5 (20,8%)	11 (26,8%)	

Không thấy mối liên quan giữa TRG1 với các đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh (p > 0,05).

Bảng 4. Phân tích hồi quy logistic đa biến dự đoán TRG1

Biến dự đoán	OR	95%CI	p
≥ 60 tuổi (so với < 60 tuổi)	0,80	0,30-2,14	0,65
Vị trí u 1/3 dưới thực quản (so với 1/3 giữa)	0,89	0,33-2,39	0,81
Giai đoạn III (so với giai đoạn II)	0,78	0,22-2,78	0,70
Độ mô học kém biệt hóa (so với biệt hóa trung bình)	0,72	0,21-2,45	0,60

Không tìm thấy yếu tố độc lập dự đoán TRG1 (p > 0,05).

4. BÀN LUẬN

- Đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh: kết quả nghiên cứu ghi nhận 100% BN là nam giới, tuổi trung bình 58,2 ± 7,3 năm; phù hợp với đặc điểm dịch tễ học ESCC tại Việt Nam [2]. Tỉ lệ u ở 1/3 giữa thực quản (56,9%) và u giai đoạn III (81,5%) phản ánh xu hướng phát hiện bệnh giai đoạn muộn; tương tự các nghiên cứu của Sung H [1] (chỉ 18,6% các ca ung thư thực quản được chẩn đoán ở giai đoạn sớm) và Siewert J.R [8] (thấy ESCC thường gặp ở vị trí 1/3 giữa thực quản). Tổn thương nội soi (sùi 75,4%, thâm nhiễm 21,5%, loét 3,1%) không liên quan đáng kể đến TRG (p > 0,05), nhưng tổn thương sùi có thể liên quan đến đáp ứng tốt hơn do cấu trúc mô học đặc trưng [7]. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (ypT0) sau hóa xạ trị tiền phẫu là 36,9%; cao hơn so với nghiên cứu CROSS của van Hagen (29%) [3]. Sự khác biệt này có thể do đặc điểm di truyền người châu Á [9] hoặc do BN nghiên cứu được theo dõi chặt chẽ và tuân thủ tốt quy trình điều trị. Tỉ lệ không di căn hạch (ypN0) sau hóa xạ trị tiền phẫu là 72,3%. Điều này cho thấy hiệu quả của hóa xạ trị tiền phẫu trong giảm di căn hạch, một yếu tố tiên lượng quan trọng [5].

- Đánh giá TRG theo Mandard (TRG1: không có tế bào ung thư còn sót lại, tổn thương xơ hóa lan rộng các lớp của thực quản; TRG2: rải rác còn sót lại tế bào ung thư bên trong tổ chức xơ hóa; TRG3: tế bào ung thư còn sót lại tăng lên, nhưng tổn thương xơ hóa vẫn chiếm ưu thế; TRG4: các tế bào ung thư còn sót lại chiếm ưu thế hơn xơ hóa; TRG5: không có thoái triển mô u): bảng 3 cho thấy tỉ lệ BN có mức độ thoái triển u sau hóa xạ trị tiền phẫu (TRG1) là 36,9%; cao hơn hẳn so với y văn quốc tế (13-29%) [3, 7]. Sự khác biệt này có

thể do: (1) đặc điểm di truyền người châu Á với các biến thể gen (PIK3CA, TP53) ảnh hưởng đến đáp ứng hóa xạ trị tiền phẫu [9]; (2) BN tuân thủ phác đồ CROSS cao nhờ quản lý chặt chẽ và tuân thủ điều trị tốt tại bệnh viện; (3) thời gian từ hóa xạ trị tiền phẫu đến phẫu thuật (6-8 tuần) tối ưu, cho phép thoái triển mô tối đa [10]. Tỷ lệ TRG4-5 chiếm 30,8%, chỉ ra một nhóm BN đáp ứng kém, cần chiến lược điều trị bổ sung.

- Yếu tố liên quan đến TRG: phân tích đa biến không tìm thấy yếu tố độc lập dự đoán TRG1 ($p > 0,05$), có thể do cỡ mẫu nhỏ ($n = 65$) hoặc thiếu dữ liệu về các yếu tố nhiễu, như tình trạng dinh dưỡng, độc tính hóa xạ trị tiền phẫu, hoặc biểu hiện dấu ấn sinh học (PD-L1, Ki-67). Các nghiên cứu khác cho thấy độ mô học kém biệt hóa và giai đoạn III liên quan đến đáp ứng kém hơn [11]. Các thử nghiệm gần đây báo cáo tỷ lệ pCR 50-60% khi kết hợp liệu pháp miễn dịch (anti-PD-1/PD-L1) với hóa xạ trị tiền phẫu [12,13]. Biểu hiện PD-L1 có thể dự đoán đáp ứng hóa xạ trị tiền phẫu, mở ra tiềm năng cá thể hóa điều trị [14]. Tích hợp PET-CT để đánh giá đáp ứng sớm hoặc phân tích gen (PIK3CA, TP53) có thể cải thiện kết quả cho nhóm TRG4-5 tại Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu này còn một số hạn chế như cỡ mẫu nhỏ ($n = 65$) và thiết kế đơn trung tâm (hạn chế tính đại diện). Mặt khác, nghiên cứu chưa thu thập và phân tích được dữ liệu về độc tính của hóa xạ trị cũng như kết quả sống còn dài hạn (thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ) của BN; chưa đánh giá tình trạng dinh dưỡng hoặc dấu ấn sinh học trên BN. Đây là một hạn chế ảnh hưởng đến việc đánh giá toàn diện lợi ích của phác đồ. Do vậy, nhóm nghiên cứu đã ra một số giải pháp khắc phục hạn chế trên, như tăng cỡ mẫu; mở rộng nghiên cứu đa trung tâm để tăng tính đại diện và sức mạnh thống kê hợp tác đa trung tâm; theo dõi chặt chẽ dinh dưỡng và độc tính hóa xạ trị tiền phẫu để tối ưu hóa tuân thủ điều trị; tích hợp nhuộm hóa mô miễn dịch (CK5/6, PD-L1), phân tích dấu ấn sinh học (PD-L1, PIK3CA) để xác định BN phù hợp với liệu pháp miễn dịch; sử dụng PET-CT để đánh giá đáp ứng sớm sau hóa xạ trị tiền phẫu...

5. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy hóa xạ trị tiền phẫu bằng phác đồ CROSS trên các BN chẩn đoán xác định ESCC mang lại hiệu quả điều trị cao, với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (ypT0) đạt 36,9%, tỷ lệ không di căn hạch (ypN0) đạt 72,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, et al (2021), "Global cancer statistics 2020", *CA Cancer J Clin*, 2021; 71 (3): 209-249.

2. Zhang Y (2013), "Epidemiology of esophageal cancer", *World J Gastroenterol*, 2013; 19 (34): 5598-5606.
3. van Hagen P, et al (2012), "Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer", *N Engl J Med*, 2012; 366 (22): 2074-2084.
4. Mandard A.M, et al (1994), "Pathologic assessment of tumor regression after chemoradiotherapy", *Cancer*, 1994; 73 (11): 2680-2686.
5. Rizk NP, et al (2007), "Predicting prognosis in esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy", *Ann Surg*, 2007; 245 (1): 104-110.
6. Amin M.B, Edge S.B, Greene F. L, et al. (Eds.), (2017), *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed.), Springer.
7. Chen Y, et al (2019), "Tumor regression and microenvironmental changes in esophageal squamous cell carcinoma", *Mod Pathol*, 2019; 32 (5): 654-665.
8. Siewert J.R, et al (2009), "Histopathology and biology of esophageal squamous cell carcinoma. In: Esophageal Cancer: Principles and Practice", *New York: Springer*, 2009.
9. Wang C, et al (2020), "Genomic alterations in esophageal squamous cell carcinoma", *J Thorac Oncol*, 2020; 15 (6): 934-943.
10. Yu J, et al (2021), "Tumor regression grade in esophageal cancer treated with neoadjuvant therapy", *BMC Cancer*, 2016; 16:136.
11. Hale M.D, et al (2022), "Assessment of tumor regression grading systems in esophageal adenocarcinoma", *Histopathology*, 2022; 80 (4): 655-666.
12. Li Y, et al (2023), "Neoadjuvant adebrelimab in locally advanced resectable esophageal squamous cell carcinoma: a phase 1b trial", *Nat Med*, 2023; 29 (8): 2068-2078.
13. Yang Y, et al (2024), "Neoadjuvant camrelizumab combined with paclitaxel and nedaplatin for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a single-arm phase 2 study", *Int J Surg*, 2024; 110 (3): 1430-1440.
14. Kojima T, et al (2021), "PD-L1 expression and response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal squamous cell carcinoma", *Jpn J Clin Oncol*, 2021; 51 (8): 1234-1240. □