**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**BÁO CÁO TÓM TẮT**
**ĐỀ TÀI KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP ĐẠI HỌC**

# NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ XẠ TRỊ PHỐI HỢP ĐỒNG THỜI VỚI CISPLATIN TRONG UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN IIB TẠI BỆNH VIỆN K

**Chủ nhiệm đề tài: Thạc sĩ Trần Thị Kim Phượng**

**Thái Nguyên, tháng 4 năm 2019**

**DANH SÁCH THÀNH VIÊN THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ ĐƠN VỊ PHỐI HỢP CHÍNH**

**1. Thành viên tham gia nghiên cứu**

- Ths. Trần Thị Kim Phượng — Chủ nhiệm đề tài
- TS. Nguyễn Đức Lợi — Nghiên cứu viên
- Bs. Lê Duy Sơn — Nghiên cứu viên

**2. Đơn vị phối hợp chính**

- Khoa xạ 4 - Bệnh viện K Hà Nội
- Khoa chống đau - Bệnh viện K Hà Nội

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

# THÔNG TIN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

## 1. Thông tin chung:

- Tên đề tài: *Nghiên cứu hiệu quả xạ trị phối hợp đồng thời với Cisplatin trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB tại bệnh viện K*

- Mã số: ĐH2016-TN05-03

- Chủ nhiệm đề tài: Trần Thị Kim Phượng

- Tổ chức chủ trì: Trường Đại Học Y Dược - Đại học Thái Nguyên

- Thời gian thực hiện: từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2017

## 2. Mục tiêu: .

1. Đánh giá kết quả xạ trị phối hợp đồng thời với Cisplatin trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB

2. Đánh giá các tác dụng phụ của phác đồ

## 3. Tính mới và sáng tạo:

Đây là đề tài đầu tiên nghiên cứu về hiệu quả của hóa xạ đồng thời với Cisplatin dựa trên Cisplatin hàng tuần trên ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB tại bệnh viện K.

## 4. Kết quả nghiên cứu:

Nghiên cứu đã đưa ra được một số kết quả sau:

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB điều trị hóa xạ đồng thời với Cispatin liều thấp hàng tuần là 96,8%, đáp ứng một phần là 3,2%. Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ là 88,7%. Thời gian sống thêm trung bình là 37,5 tháng. Tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh là 86,0%. Các yếu tố như xâm lấn khoảng cận hầu, kích thước hạch, trì hoãn điều trị > 2 tuần là các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm một cách có ý nghĩa.

- Tác dụng phụ của phác đồ bao gồm: Độc tính của hóa chất đối với hệ tạo huyết độ 3-4 gồm: giảm bạch cầu là 9,7%; giảm bạch cầu hạt 9,7%. Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3-4 gồm viêm da là 17,7%; viêm niêm mạc là 24,2%; nôn là 9,7%. Biến chứng muộn: khô miệng độ 3 là 21,5%, khít hàm độ 1-2 là 16,1%; xơ hóa da độ 1-2 là 48,2%. Không gặp độc tính trên gan và thận.

- Về điểm chất lượng cuộc sống, mặc dù còn một số chỉ số xấu như khô miệng (59,3), nước bọt quánh (49,3), răng miệng (34,5), giảm cân (31,5), điểm chất lượng cuộc sống tổng thể nói chung ở mức chấp nhận được (61,1).

**Kết luận:** Phác đồ hóa xạ đồng thời với Cisplatin hàng tuần có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB với độ dung nạp chấp nhận được.

**5. Sản phẩm:**

**5.1. Sản phẩm khoa học:** 03 bài báo

1. Trần Thị Kim Phượng, Võ Văn Xuân, Tạ Văn Tờ (2017), "So sánh đáp ứng điều trị và độc tính cấp của hóa xạ đồng thời với Cisplatin hàng tuần và mỗi ba tuần trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 452 (1), tr.175-179.
2. Trần Thị Kim Phượng, Võ Văn Xuân, Nguyễn Đức Lợi (2017), "Sống thêm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB điều trị hóa xạ đồng thời tại bệnh viện K", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, (4), tr. 79-84.
3. Trần Thị Kim Phượng (2018), "Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II điều trị hóa xạ đồng thời tại Bệnh viện K", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 466 (1), tr. 74-79.

**5.2. Sản phẩm đào tạo:**

Trần Thị Kim Phượng (2018), *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn II tại bệnh viện K*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

**5.3. Sản phẩm ứng dụng:**

Sản phẩm: Phác đồ hóa xạ đồng thời với Cisplatin hàng tuần trong điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB.

**6. Phương thức chuyển giao, địa chỉ ứng dụng, tác động và lợi ích mang lại của kết quả nghiên cứu:**

Triển khai áp dụng phác đồ nghiên cứu cho các bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB ở các khoa, trung tâm Ung bướu trên toàn quốc (Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện TW Thái Nguyên).

*Ngày 25 tháng 4 năm 2019*

| **Tổ chức chủ trì** | **Chủ nhiệm đề tài** |
|---|---|
| *(ký, họ và tên, đóng dấu)* | *(ký, họ và tên)* |
| | **Ths. Trần Thị Kim Phượng** |

# INFORMATION ON RESEARCH RESULTS

**1. General information:**

Project title: Study on the outcome of cuncurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma stage IIB at K Hospital.

Code number: ĐH2016-TN05-03

Coordinator: Tran Thi Kim Phuong

Implementing institution: Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

Duration: from 01/2016 to 12/2017

**2. Objective(s):**

1. Evaluate the outcome of concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma stage IIB.

2. Evaluate the toxcicities of this regiment.

**3. Creativeness and innovativeness:**

This is the first study on the outcome of of concurrent chemoradiotherapy based on wekkly Cisplatin in nasopharyngeal carcinoma stage IIB at K Hospital.

**4. Research results:**

- The outcome of the regiment: The complete response rate: 96,8%; partial response rate: 3,2%. 3 year overall survival rate: 88,7%; 3 year disease free survival rate: 86,0%. Parapharyngeal space invasion, the node size and interrupted time of treatment > 2 weeks affect the overall survival rate.

- The side effects: Acute toxicities grade 3-4: leukopenia: 9,7%; neutropenia: 9,7%; dematitis: 17,7%; mucositis: 24,2%; vomoting: 9,7%. Chronic toxicities: xerostosmia grade 3: 21,5% ; skin fibrosis grade 1-2: 48,2%; trismus grade 1-2: 16,1%.

- Although there were several poor quality of life scale scores (dry mouth: 59.3, sticky saliva: 49.3, teeth: 34.5; weight loss: 31.5), the global health status score was acceptable (61.1).

**Conclusion:** Concurrent chemoradiotherapy based on weekly Cisplatin is effective for nasopharyngeal carcinoma stage IIB with acceptable tolerance.

**5. Products:**

**5.1. Scientific products:** 03 publications

1. Tran Thi Kim Phuong, Vo Van Xuan, Ta Van To (2017), "Preliminary outcome and acute toxicity of weekly vesus three weekly cisplatin based concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal carinoma stage IIB", *Vietnam Medical Journal*, 452 (1), pp. 175-179.

2. Tran Thi Kim Phuong, Vo Van Xuan, Nguyễn Đức Lợi (2017), "Surviaval of Nasopharyngeal carcinoma stage IIB patients treated with concurrent chemoradiotherapy at K Hospital", *Vietnam Oncology Journal*, 4, pp. 79-84

3. Tran Thi Kim Phuong (2018), "Quality of life of nasopharyngeal carcinoma stage II patients treated with concurrent chemo radiotherapy at K Hospital", *Vietnam Medical Journal*, 466 (1), pp. 74-79.

**5.2. Training products:**

Tran Thi Kim Phuong (2018), *Evaluate the outcome of concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma stage II at K Hospital*, Doctoral dissertation, Hanoi Medical University.

**5.3. Application products:**

Product: Concurrent chemoradiotherapy based on weekly Cisplatin regiment in treating nasopharyngeal carcinoma stage IIB.

**6. Transfer alternatives, application institutions, impacts and benefits of research results:**

Aplication the study regiment for the nasopharyngeal carcinoma stage IIB patients at Oncology Departments or Oncology Centers of Vietnam (Oncology Center of Thainguyen National Hospital).

*Thai Nguyen, 25th April , 2019*

**Implementing institution** **Coordinator**

**Master of Medicine. Tran Thi Kim Phuong**

# ĐẶT VẤN ĐỀ

## 1. Lý do chọn đề tài

Theo các hướng dẫn quốc tế hiện tại như Mạng ung thư quốc gia Hoa kỳ (NCCN), hay Hiệp hội đầu cổ châu Âu- Hiệp hội ung thư châu Âu- Hiệp hội xạ trị và ung thư châu Âu (EHNS-ESMO-ESTRO), hóa xạ đồng thời (HXĐT) kết hợp hay không kết hợp hóa chất bổ trợ được chỉ định như là một phác đồ chuẩn cho ung thư vòm mũi họng (UTVMH) giai đoạn IIB-IVB. Phương thức này được chứng minh có hiệu quả trong kiểm soát tại chỗ tại vùng và phòng di căn xa đối với giai đoạn III-IVB bởi rất nhiều các thử nghiệm pha III. Với giai đoạn IIB, các nghiên cứu về phối hợp hóa xạ cũng đã được tiến hành nhưng các bằng chứng về vai trò của phương pháp này còn chưa đủ mạnh. Bên cạnh những quan điểm ủng hộ phối hợp hóa xạ trị cho bệnh nhân giai đoạn IIB thì vẫn có quan điểm cho rằng cách thức này có thể là không phù hợp do không thực sự cải thiện kết quả sống thêm toàn bộ so với xạ trị đơn thuần, đặc biệt là khi sử dụng các kỹ thuật xạ trị hiện đại như xạ trị điều biến liều (IMRT); hơn nữa nó còn có thể làm tăng tỷ lệ các độc tính cấp và mạn tính, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống, một vấn đề rất quan trọng ở các bệnh nhân có cơ hội sống thêm kéo dài như ở giai đoạn này. Tại Việt Nam, việc đánh giá vai trò của hóa xạ kết hợp phần lớn tập trung vào giai đoạn III-IVB, còn thiếu các nghiên cứu phối hợp hóa xạ trị cho bệnh nhân giai đoạn IIB.

## 2. Mục tiêu của đề tài

*1. Đánh giá kết quả xạ trị phối hợp đồng thời với Cisplatin trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB.*

*2. Đánh giá các tác dụng phụ của phác đồ*

# CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

## 1.1. Dịch tễ học

## 1.2. Chẩn đoán

*1.2.1. Triệu chứng lâm sàng*

*1.2.2. Khám lâm sàng*

*1.2.3. Cận lâm sàng*

*1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn:* Chẩn đoán giai đoạn theo UICC/AJCC 2002.

## 1.3. Điều trị

*1.3.1. Xạ trị:* Kỹ thuật xạ trị (XT): 3D, IMRT, trong đó XT 3D được sử dụng trong nghiên cứu.

*1.3.2. Hóa trị:* Các hình thức hóa trị (HT) kết hợp với xạ trị: hoá trị bổ trợ trước, HXĐT, hoá trị bổ trợ, hoá trị bổ trợ trước + HXĐT.

## 1.4. Tác dụng phụ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị

## 1.5. Đặc điểm và kết quả điều trị UTVMH giai đoạn IIB

*1.5.1. Đặc điểm bệnh học của UTVMH giai đoạn IIB*

*1.5.2. Kết quả điều trị UTVMH giai đoạn IIB*

## 1.6. Hoá chất sử dụng trong nghiên cứu

# CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## 2.1. Đối tượng nghiên cứu

62 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán UTVMH giai đoạn IIB điều trị hóa xạ đồng thời với Cisplatin liều thấp hàng tuần tại Bệnh viện K từ 4/2014 đến tháng 4/2017.

### *2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân*

Tuổi 18 đến 70, chỉ số toàn trạng PS <2, chẩn đoán xác định UTVMH bằng mô bệnh học tại u hoặc hạch cổ, chẩn đoán giai đoạn II theo phân loại của UICC/AJCC 2010, được chẩn đoán và điều trị lần đầu; không có chống chỉ định của HXĐT, được giải thích rõ liệu trình điều trị và tự nguyện chấp nhận theo phác đồ điều trị của chuyên môn, có hồ sơ lưu trữ đầy đủ, có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần tái khám định kỳ và/hoặc qua trả lời thư theo mẫu.

### *2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ*

BN bỏ dở điều trị không phải lý do chuyên môn, mắc các bệnh phối hợp khác có chống chỉ định của hóa trị (tim mạch, gan, thận…); có bệnh lý về tâm thần, hay không tự trả lời được theo bảng câu hỏi tự điền.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

***2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:*** Can thiệp lâm sàng có theo dõi dọc không đối chứng.

***2.2.2. Cỡ mẫu:*** Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 62 bệnh nhân, thỏa mãn cỡ mẫu nghiên cứu, đảm bảo kết quả nghiên cứu tin cậy.

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

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2016 đến 12/2017, tại Bệnh viện K.

### *2.2.4. Quy trình khám, chẩn đoán, điều trị và theo dõi*

BN được thăm khám và điều trị theo quy trình: Khám lâm sàng, nội soi vòm mũi họng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng (sinh thiết u hoặc hạch làm mô bệnh học, MRI hoặc CT scan sọ mặt, siêu âm ổ bụng, Xquang tim phổi, xạ hình xương, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận). Chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn IIB (theo UICC/AJCC 2002)

*2.2.4.2.Quy trình điều trị*

Điều trị HXĐT. Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc Varian với mức năng lượng 6MeV, kỹ thuật 3D. Tổng liều xạ vào u 66-70 Gy, hạch cổ dương tính 66-70Gy, dự phòng hạch toàn cổ 50 Gy, phân liều 2Gy/ngày x 5 ngày/tuần, bắt đầu từ ngày thứ nhất. Hóa trị: Cisplatin 30mg/$m^2$/tuần x 6 tuần.

*2.2.4.3. Đánh giá kết quả và theo dõi sau điều trị*

- Đánh giá trong điều trị: chỉ số toàn trạng PS, các triệu chứng cơ năng, thực thể, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận hàng tuần trong thời gian điều trị HXĐT, đánh giá các độc tính cấp trên huyết học và ngoài huyết học sau mỗi tuần điều trị.

- Đánh giá sau điều trị: mức độ đáp ứng điều trị

- Theo dõi sau điều trị: mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong năm tiếp theo.

Đánh giá tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa, phát hiện các biến chứng muộn, chất lượng cuộc sống, kết quả sống thêm.

### 2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp đánh giá

#### *2.3.1. Chỉ tiêu về đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu:*

Các thông tin chung (giới, tuổi); chỉ số PS; triệu chứng cơ năng (đau đầu, ngạt mũi, ù tai, chảy máu mũi, nổi hạch cổ); đặc điểm tổn thương đại thể của u, hạch (vị trí, mật độ, kích thước); phân nhóm giai đoạn (T1N1, T2AN1, T2BN0, T2BN1); phân typ mô bệnh học.

#### *2.3.2. Các chỉ tiêu về hiệu quả điều trị*

- Tỷ lệ thực hiện hóa trị, xạ trị.

- Mức độ đáp ứng điều trị: đánh giá sau kết thúc điều trị 2-3 tháng. Phân độ đáp ứng theo tiêu chuẩn của RECIST 2000.

- Kết quả sống thêm: gửi thư, điện thoại để lấy thông tin sống hay chết của BN ở thời điểm dừng nghiên cứu. Xác định thời gian sống thêm trung bình, tỷ lệ STTB và STKB theo phương pháp Kapplan Meier.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm: giai đoạn u, giai đoạn hạch, kích thước hạch, xâm lấn khoảng cận hầu, trì hoãn điều trị.

#### *2.3.3. Các chỉ tiêu về tác dụng phụ*

- Độc tính cấp sau mỗi tuần điều trị: trên huyết học (thiếu máu, hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu); ngoài huyết học (gan, thận, nôn, viêm niêm mạc, viêm da). Phân độ độc tính theo CTCAE 2010.

- Biến chứng muộn khô miệng, xơ hóa da, khít hàm. Thời điểm đánh giá sau khi kết thúc điều trị 1 năm, phân độ theo RTOG.

- Chất lượng cuộc sống: Ghi nhận một số chỉ số về chất lượng cuộc sống (CLCS) theo bảng câu hỏi tự điền QLQ-C30 để đánh giá CLCS nói chung và QLQ-H&N35 cho đánh giá CLCS của bệnh nhân ung thư đầu cổ.

### 2.4. Thu thập, phân tích và xử lý số liệu

Thu thập số liệu dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu. Xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 16.0. Ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Sử dụng các test kiểm định $\chi^2$, test t mẫu không phụ thuộc, Log- rank test, mô hình hồi qui Cox. Lựa chọn khoảng tin cậy 95% ($p< 0,05$). Phân tích bộ câu hỏi về CLCS theo hướng dẫn của EORTC.

### 2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng chấm đề cương của trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu được sự cho phép của Ban lãnh đạo Bệnh viện K. Các chỉ số nghiên cứu được thu thập trung thực và khoa học. Thông tin cá nhân của BN được giữ bí mật. Các kết quả nghiên cứu nhằm giúp cho việc điều trị có hiệu quả hơn. BN có thể từ chối tham gia ở bất cứ giai đoạn nào của quá trình nghiên cứu.

# CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

## 3.1 Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

| Đặc điểm | | N (62) | Tỷ lệ % |
|---|---|---|---|
| **Tuổi** | Trung bình | 47,7 | |
| | Trung vị | 49 | |
| **Giới** | Nam | 40 | **67,2** |
| | Nữ | 22 | 32,8 |
| **Thời gian phát hiện bệnh** | < 3 tháng | 35 | **56,5** |
| | ≥3-6 tháng | 19 | 30,6 |
| | > 6 tháng | 8 | 12,9 |
| **Toàn trạng** | PS 0 | 20 | 32,3 |
| | PS 1 | 42 | **67,7** |
| **Triệu chứng lâm sàng** | Đau đầu | 39/62 | **62,9** |
| | Ngạt tắc mũi | 22/62 | 35,5 |
| | Ù tai | 34/62 | **54,8** |
| | Chảy máu mũi | 16/62 | 25,8 |
| | Hạch cổ | 56/62 | **90,3** |
| **Vị trí hạch cổ di căn** | Hạch sau hầu | 20/56 | 37,0 |
| | Nhóm 1 | 3/56 | 5,4 |
| | Nhóm 2 | 49/56 | **87,5** |
| | Nhóm 3 | 4/56 | 7,1 |
| **Kích thước hạch** | <3cm | 50/56 | **89,3** |
| | ≥3-6cm | 6/56 | 10,7 |
| **Giai đoạn** | T1N1 | 6 | 9,6 |
| | T2AN1 | 28 | **45,2** |
| | T2BN0 | 6 | 9,6 |
| | T2BN1 | 22 | **35,6** |
| **Mô bệnh học** | UCNT | 60 | **96,7** |
| | Khác | 2 | 3,3 |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình 47,7 (46,9 ± 10,5). Tỷ lệ Nam/Nữ là 1,8/1. Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến lúc nhập viện dưới 3 tháng gặp nhiều nhất (56,5%). Khi bệnh nhân đến viện, nổi hạch cổ gặp nhiều nhất 56/62 (90,3). Phần lớn hạch gặp ở vị trí nhóm 2 (87,5%). Hạch < 3cm chiếm 89,3%. 45,2% BN có XLKCH (T2B). Phân nhóm T2AN1 gặp nhiều nhất (45,2%), T2BN1 chiếm 35,6%. Ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm 60/62 BN (96,7%).

## 3.2. Kết quả điều trị

### *3.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị*

**Bảng 3.2. Tuân thủ điều trị**

| Thực hiện liều trình | | Đủ liều dự kiến | |
|---|---|---|---|
| | | **Số lượng** | **Tỷ lệ %** |
| **Xạ trị** | | 60/62 | **96,7** |
| **Hóa trị** | 6 tuần | 53/62 | **85,5** |
| | 5 tuần | 9/62 | 14,5 |
| | < 5 tuần | 0 | 0 |

**Nhận xét:** 96,7% BN được XT đủ liều. Số BN đủ 6 tuần hóa trị là 85,5%, không có BN nào thực hiện dưới 5 chu kỳ hóa trị.

**Bảng 3.3. Thời gian trì hoãn điều trị**

| Thời gian trì hoãn điều trị (tuần) | Số lượng | Tỷ lệ % |
|---|---|---|
| ≤ 1 tuần | 24 | 38,8 |
| 1 - ≤2 tuần | 25 | 40,3 |
| >2 tuần | 13 | 20,9 |
| **Tổng số** | **62** | **100** |

**Nhận xét:** Có 13 BN (20,9%) trì hoãn điều trị trên 2 tuần.

### *3.2.2. Đáp ứng sau điều trị*

**Bảng 3.4. Đáp ứng sau điều trị**

| Đáp ứng | | Số lượng | Tỷ lệ % |
|---|---|---|---|
| **Đáp ứng thực thể tại u** | Hoàn toàn | 60/62 | **96,8** |
| | Một phần | 2/62 | 3,2 |
| **Đáp ứng thực thể tại hạch** | Hoàn toàn | 53/56 | **94,6** |
| | Một phần | 3/56 | 5,4 |
| **Đáp ứng chung** | Hoàn toàn | 58/62 | **93,5** |
| | Một phần | 4/62 | 6,5 |

**Nhận xét:** ĐƯHT tại u đạt 96,8%; ĐƯHT tại hạch đạt 94,6%. ĐƯHT chung là 93,5% ĐƯMP là 6,5%.

### *3.2.3.Thời gian sống thêm*

*3.2.3.1. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh*

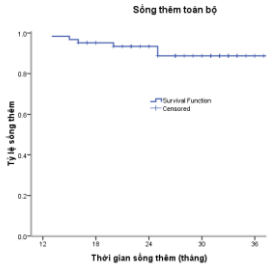
**Bảng 3.5. Tình trạng bệnh nhân đến thời điểm dừng nghiên cứu**

| Thời gian sống thêm | 12 tháng | 24 tháng | 36 tháng |
|---|---|---|---|
| **Còn sống** | 62 | 58 | 56 |
| **Đã chết** | 0 | 4 | 6 |

**Nhận xét:** Có 4/62 BN không ĐƯHT có chỉ định điều trị hoá trị bổ trợ (2 BN đồng ý điều trị, 2 BN từ chối điều trị). Đến thời điểm dừng nghiên cứu có 6/62 BN tử vong, phần lớn trong 2 năm đầu.100% BN tử vong do bệnh tái phát (01 bệnh nhân di căn xương, 02 di căn phổi, 03 tái phát tại chỗ).

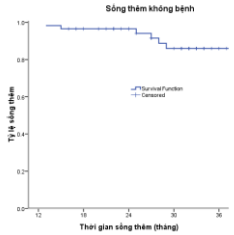
**Bảng 3.6. Sống thêm toàn bộ**

| Sống thêm theo Kaplan- Meier | Sống thêm (tháng) | Tỷ lệ sống thêm theo tháng (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 12 | 24 | 36 | 44 |
| Toàn bộ | 37,5 | 100 | 93,4 | 88,7 | 88,7 |




**Biểu đồ 3.1. Sống thêm toàn bộ**

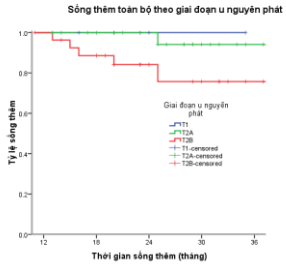
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm, 3 năm toàn bộ là 100%; 93,4% và 88,7%.




**Biểu đồ 3.2. Sống thêm không bệnh**

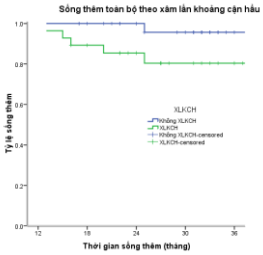
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 86,0%.

*3.2.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ*



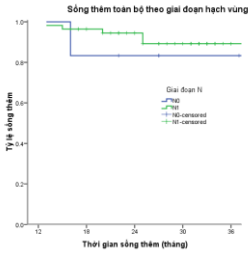

**Biểu đồ 3.3. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn u nguyên phát**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo giai đoạn u: T1:100%; T2A: 94,1%; T2B (XLKCH): 75,7%. p=0,103.



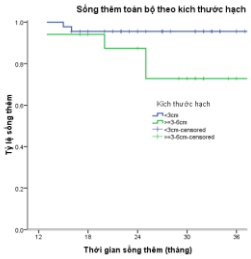

**Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn khoảng cận hầu**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm bệnh có XLKCH là 80,4%; thấp hơn so với nhóm không có xâm lấn khoảng cận hầu là 95,7% **(p=0,047)**.



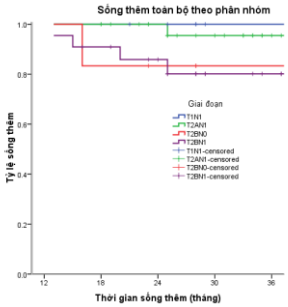

**Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch vùng: N0: 83,3%, N1:89,2%. p = 0,570.



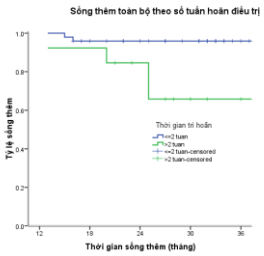

**Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch**

**Nhận xét:** STTB 3 năm ở nhóm có kích thước hạch <3cm cao hơn nhóm có kích thước hạch ≥3-6cm (95,6% v 72,8%) **(p=0,032).**




**Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo phân nhóm**

**Nhận xét:** Xu hướng sống thêm dài hơn ở phân nhóm T1N1 và T2AN1, T2BN0 (100%; 95,5%; 83,3%) so với T2BN1 (80,1%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,251.




**Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo thời gian trì hoãn điều trị**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ ở nhóm có trì hoãn điều trị dưới 2 tuần cao hơn nhóm trì hoãn trên 2 tuần có ý nghĩa thống kê: 95,9% so với 65,8% với **p=0,006**.

*3.2.3.3. Một số yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm*

**Bảng 3.7. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm**

| Biến số | | HR | p | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| XLKCH | Có | 0,108 | 0,049 | 0,01-0,98 |
| | Không | | | |
| Kích thước hạch | <3cm | 7,051 | 0,031 | 1,19-41,54 |
| | ≥3-6cm | | | |
| Trì hoãn điều trị | ≤2 tuần | 3,527 | 0,126 | 0,70-17,69 |
| | >2 tuần | | | |

**Nhận xét:** Kích thước hạch và XLKCH có giá trị tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm.

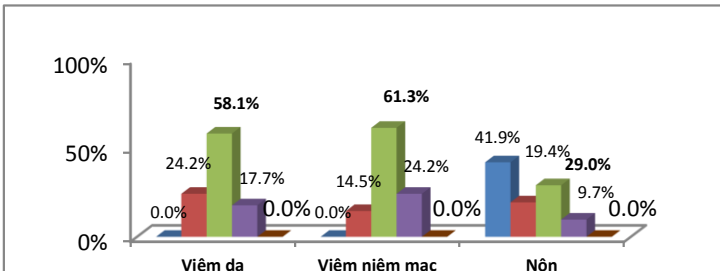
***3.2.4. Đánh giá độc tính của phác đồ***

*3.2.4.1. Độc tính cấp*

**Bảng 3.8. Độc tính cấp trên huyết học**

| Độc tính | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Độ 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Giảm bạch cầu** | 20 | 32,3 | 17 | 27,4 | 19 | **30,6** | 6 | 9,7 | 0 | 0 |
| **Giảm bạch cầu hạt** | 30 | 48,4 | 19 | **30,6** | 6 | 9,7 | 6 | 9,7 | 1 | 1,6 |
| **Thiếu máu** | 39 | 62,9 | 21 | **33,8** | 2 | 3,3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Giảm tiểu cầu** | 57 | 91,9 | 5 | **8,1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Nhận xét:** Hạ bạch cầu độ 2 gặp nhiều nhất (30,6%). Hạ bạch cầu hạt chủ yếu gặp độ 1 (30,6%). Thiếu máu gặp chủ yếu độ 1 (33,8%). Giảm tiểu cầu chỉ gặp 8,1% BN.




**Biểu đồ 3.9. Độc tính cấp ngoài huyết học**

**Nhận xét:** 100% BN có viêm da và viêm niêm mạc, chủ yếu độ 2. Nôn gặp độ 2 nhiều nhất (29,0%). Không có độc tính trên gan, thận.

*3.2.4.2. Biến chứng muộn*

**Bảng 3.9. Biến chứng muộn**

| Biến chứng | Độ 0 | | Độ 1 | | Độ 2 | | Độ 3 | | Độ 4 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| **Khô miệng** | 5 | 8,9 | 19 | 33,9 | 20 | **35,7** | 12 | 21,5 | 0 | 0 |
| **Xơ hóa da** | 29 | 51,8 | 18 | **32,1** | 9 | 16,1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Khít hàm** | 47 | 83,9 | 6 | **10,7** | 3 | 5,4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**Nhận xét:** Phần lớn có biến chứng khô miệng (91,1%); chủ yếu độ 2 (35,7%). Xơ hóa da gặp chủ yếu độ 1 (32,1%). Khít hàm gặp 16,1%.

### *3.3.3. Chất lượng cuộc sống*

*3.3.3.1. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30*

**Bảng 3.10. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30**

| Chất lượng cuộc sống | Điểm trung bình (SD) |
|---|---|
| *Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể* | **61,1** (18,3) |
| *Điểm chức năng* | |
| Chức năng hoạt động | **80,5** (18,6) |
| Chức năng làm việc | 68,2 (25,1) |
| Chức năng cảm xúc | 75,0 (21,4) |
| Chức năng nhận thức | **81,5** (21,1) |
| Chức năng xã hội | 66,9 (18,1) |
| *Điểm triệu chứng* | |
| Mệt mỏi | **29,8** (26,6) |
| Nôn, buồn nôn | 4,6 (13,9) |
| Đau | 16,0 (21,2) |
| Khó thở | 9,3 (21,9) |
| Mất ngủ | **20,9** (27,7) |
| Chán ăn | **39,5** (29,0) |
| Táo bón | 4,9 (15,1) |
| Tiêu chảy | 1,9 (7,7) |
| Vấn đề tài chính | **48,8**(30,1) |

**Nhận xét:** Điểm CLCS tổng thể là 61,1. Chức năng hoạt động và chức năng nhận thức có số điểm cao nhất: 80,5 và 81,5. Các triệu chứng có số điểm tồi nhất lần lượt là vấn đề tài chính (48,8); chán ăn (39,5); mệt mỏi (29,8) và mất ngủ (20,9).

*3.3.3.2. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35*

**Bảng 3.11. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35**

| Triệu chứng | Điểm (SD) | Triệu chứng | Điểm (SD) |
|---|---|---|---|
| Đau miệng | 15,2 (20,3) | Nước bọt quánh | **49,3** (25,6) |
| Khó nuốt | **23,5** (21,1) | Ho | 19,8 (29,3) |
| Vị giác và khứu giác | 20,4 (27,9) | Cảm giác ốm | **25,9** (27,2) |
| Lời nói | 16,9 (25,3) | Dùng thuốc giảm đau | 7,4 (26,4) |
| Ăn nơi công cộng | 20,5 (20,8) | Dinh dưỡng bổ sung | **24,1** (43,1) |
| Giao tiếp nơi công cộng | 14,1 (17,6) | Ăn qua sonde | 0,0 |
| Vấn đề răng | **34,5** (34,2) | Giảm cân | **31,5** (46,8) |
| Há miệng | 10,5 (22,3) | Tăng cân | 11,1 (31,7) |
| Khô miệng | **59,3** (29,4) | | |

**Nhận xét:** Các chỉ số không tốt lần lượt là: khô miệng (59,3); nước bọt quánh (49,3); răng miệng (34,5); giảm cân (31,5); cảm giác ốm (25,9); khó nuốt (23,5); dinh dưỡng bổ sung (24,1). Các chỉ số tốt là: dùng thuốc giảm đau (7,4); há miệng (10,5).

# CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

## 4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**** Tuổi và giới:*** Chúng tôi gặp đỉnh cao ở độ tuổi 40-59 (66,2%), tương tự số liệu của các tác giả khác. Về giới, UTVMH gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ 1,8/1. Tỷ lệ này thấp hơn so với một số tác giả khác, như 2,7/1 theo Ngô Thanh Tùng; 1,97/1 theo Bùi Vinh Quang, 2/1 theo Lê Chính Đại , đây cũng là tỷ lệ thường gặp theo các tác giả trên thế giới (2/1-3/1). BN của chúng tôi ở giai đoạn IIB, tỷ lệ này thấp hơn có thể do nữ thường quan tâm đến sức khỏe bản thân hơn nam giới, nên phát hiện bệnh sớm hơn.

**** Thời gian phát hiện và các triệu chứng lâm sàng:*** BN UTVMH thường đến viện trong khoảng thời gian 3- 6 tháng kể từ khi phát hiện bệnh. Theo Ngô Thanh Tùng, BN đến viện từ khi phát hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện từ 3-6 tháng: 31,1%, 7-12 tháng: 32,2%, < 3 tháng: 24,3%. Trong các nghiên cứu ở các giai đoạn muộn hơn, thời gian đến viện phổ biến từ 3-6 tháng. Ở nghiên cứu này, số BN đến viện dưới 3 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên nhiều hơn (56,5%), điều này phù hợp vì giai đoạn của chúng tôi sớm hơn. Khi BN đến viện, bộ ba triệu chứng nổi hạch cổ, đau đầu, ù tai, theo một số tác giả là: 90,8%; 70,3; 75,6 (Lê Chính Đại); 97%; 59,2; 59,2% (Bùi Vinh Quang). 3 triệu chứng này của chúng tôi cũng là phổ biến (90,3%; 62,9%; 54,8%).

**** Đặc điểm hạch cổ di căn:*** Tỷ lệ di căn hạch cổ thường rất cao như theo Bùi Vinh Quang: 97%, Lê Chính Đại: 90,8%, Ho: 84,9%. Chúng tôi có 33,9% có hạch cổ là triệu chứng đầu tiên, nhưng khi đến viện, 90,3% đã di căn hạch. Điều này khẳng định di căn hạch rất hay gặp và thường xuất hiện sớm. Di căn hạch chặng đầu tiên thường là hạch sau hầu và nhóm II. Hạch sau hầu chiếm khoảng 70-80%, như theo Ng: 82%, Bùi Vinh Quang: 53,1%; Ho: 69,4%. Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn (37,7%), có thể do giai đoạn sớm hơn và tỷ lệ sử dụng MRI chưa cao nên còn bỏ sót hạch sau hầu. Vị trí thường gặp nữa là hạch nhóm II. Theo Ng: 95,5%; Bùi Vinh Quang: 83,7%; Wang: 93,2%. Chúng tôi có kết quả tương tự, hạch nhóm II gặp 87,5%. Kích thước hạch trong phân nhóm N1 là ≤6cm, trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu gặp hạch <3cm (89,3%). Tương tự, theo tác giả Du: nhóm hạch <3cm chiếm 91,2%, và nhóm ≥3-6cm chiếm 8,8% trong số các BN UTVMH giai đoạn II.

**** Phân loại TNM:*** T1N1: 9,6%; T2AN1: 45,2%; T2BN0: 9,6%; T2BN1 35,6%. Có thể tỷ lệ này chưa thực sự phản ánh đúng tình trạng giai đoạn của BN với lý do là tỷ lệ sử dụng MRI trong chẩn đoán còn chưa cao, nên việc đánh giá các tổn thương xâm lấn phần mềm chưa được đầy đủ.

**** Đặc điểm mô bệnh học:*** Việt Nam có tỷ lệ UTVMH loại ung thư biểu mô không biệt hóa khá cao, khoảng gần 80%-90%. Như theo Ngô Thanh Tùng: 92,9%; Bùi Vinh Quang: 99%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như vậy, gặp hầu hết là thể ung thư biểu mô không biệt hóa với tỷ lệ 96,7%.

## 4.2. Kết quả điều trị

### *4.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị*

60/62 (96,7%) BN thực hiện đủ liều XT. Tỷ lệ tham gia đủ liều xạ dự kiến thường rất cao, mặc dù ở nghiên cứu dùng Cisplatin liều cao, tỷ lệ này có thấp hơn một chút. Đặng Huy Quốc Thịnh (Cisplatin liều thấp 30mg/$m^2$): tỷ lệ đủ liều xạ là 98,3%; Bùi Vinh Quang

(Cisplatin liều cao 100mg/$m^2$): 100%; Jagdis: 98% (Cisplatin liều thấp) so với 93% (Cisplatin liều cao). Liều xạ trung bình ở nhóm Cisplatin liều cao và Cispaltin liều thấp theo Kim là 68,2±5,5Gy so với 68,4±6,0Gy; Lee (2015): 67,3±10,0 so với 68,3±8,1.

Có 53/62 BN (85,5%) đạt đủ 6 tuần hóa trị, 9/62 BN (14,5%) điều trị 5 tuần. Lý do không đủ các chu kỳ hóa trị là có độc tính mức độ nặng như viêm niêm mạc, viêm da, hạ bạch cầu. So sánh giữa Cisplatin mỗi 3 tuần và hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ liệu trình HT trong giai đoạn HXĐT thường thấp hơn ở phác đồ mỗi ba tuần. Như theo Lee (2005): 52%; Lee (2006): 67%; Xu (2011): 64%; Kim: 84%; Trần Hùng 55,5%; Bùi Vinh Quang: 71,4%. Đối với phác đồ Cisplatin hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ các ngày hóa trị thường cao hơn, như theo Chan là 95,4%; Kim: 92%; Chen: 78,4%; Phạm Lâm Sơn: 76,5%; Đặng Huy Quốc Thịnh: 85,1%.

Trong nghiên cứu có 38,8% BN trì hoãn điều trị dưới 1 tuần, 40,3% hoãn từ 1-2 tuần, 20,9% hoãn điều trị trên 2 tuần. Tỷ lệ trì hoãn điều trị của các nghiên cứu sử dụng Cisplatin hàng tuần thường thấp hơn so với các nghiên cứu sử dụng Cisplatin mỗi ba tuần. Các nghiên cứu sử dụng liều Cisplatin liều thấp như tác giả Phạm Lâm Sơn tỷ lệ trì hoãn >2 tuần là 19,6%; Kim: 16,7%. Ở các nghiên cứu dùng Cisplatin liều cao như Kim tỷ lệ này là 83,3%, Trần Hùng: 60,2%. Tỷ lệ tham gia đủ 6 chu kỳ HT cao hơn cũng như trì hoãn điều trị thấp hơn cho thấy khả năng dung nạp của phác đồ Cisplatin hàng tuần tốt hơn.

### *4.2.2. Đáp ứng sau điều trị*

UTVMH, đặc biệt là thể ung thư biểu mô không biệt hóa có đáp ứng điều trị rất tốt với hóa và XT. ĐƯHT tính chung cho giai đoạn II-IVB đều khá cao. Như theo Chen (giai đoạn II) ĐƯHT: 99,1%; Xu (2015): 95,3%. Chúng tôi có 60/62 BN (96,8%) đạt ĐƯHT tại u; 53/56 (94,6%) ĐƯHT tại hạch; ĐƯHT chung cả u và hạch là 51/56 (93,5%).

### *4.2.3.Thời gian sống thêm*

*4.2.3.1. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh*

Trong 62 BN, có 4 BN không đạt ĐƯHT, có chỉ định HT bổ trợ, (2 BN đồng ý điều trị, 2 BN từ chối). Thời gian theo dõi trung bình 29,0±8,1 tháng, dài nhất 44 tháng, ngắn nhất 13 tháng, đến thời điểm dừng nghiên cứu chúng tôi có 6/62 BN tử vong. 100% do bệnh tái phát. Thời gian sống thêm trung bình 41,3 tháng, tỷ lệ STTB 1 năm, 2 năm và 3 năm toàn bộ là 100%; 93,4; 88,7%; STKB 3 năm là 86,0%.

So với các nghiên cứu về XT đơn thuần, chúng tôi thấy về cơ bản XT đơn thuần là chưa đủ với UTVMH giai đoạn II khi cho các kết quả sống thêm thấp hơn, đặc biệt là phân nhóm T2N1. Điều này đã được báo cáo ở một số nghiên cứu. Heng XT đơn thuần cho BN giai đoạn I-IVB (AJCC 1997), trong đó BN giai đoạn IIB có 5 năm STTB đạt 74%. Theo Chua với tỷ lệ sống thêm không tái phát, sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng, sống thêm không di căn xa 10 năm của UTVMH giai đoạn II được XT 2D đơn thuần là 60%; 51,5%; 93% và 64%. Theo Hong, UTVMH giai đoạn II (AJCC 1997) có 5 năm STTB là 73%. Hay theo Xiao: 5 năm STTB của nhóm T2N1 chỉ đạt 73,1% ($p<0,05$).

Ở Việt Nam, các tác giả chủ yếu tập trung vào giai đoạn III-IVB, rất ít nghiên cứu về giai đoạn II. Ngô Thanh Tùng XT đơn thuần (Cobalt 60) cho giai đoạn I, II có STTB 5 năm là 70,0%. Nguyễn Văn Tuyên XT gia tốc cho giai đoạn I, II (UICC/AJCC 2002) có 3 năm STTB và STKB là 100% và 92,4%; 4 năm STTB và STKB là 96,9% và 63,8%; nhưng chỉ có 13/126 BN (10,3%) giai đoạn IIB và tác giả tính gộp giai đoạn I-II; với tỷ lệ STKB thì có sự khác biệt

hơn giữa giai đoạn I và II (3 năm: 100% so với 90,6% và 4 năm: 100% so với 57,9%).

Việc cải thiện các kết quả sống thêm được thể hiện rõ hơn ở các nghiên cứu về hóa xạ kết hợp theo nhiều cách thức, nổi bật nhất vẫn là các kết hợp HXĐT. Mặc dù vậy, hóa trị trong UTVMH giai đoạn II vẫn còn có các quan điểm trái chiều. Nghiên cứu MAC-NPC2 (2015) thấy HT có tác động theo giai đoạn như sau: I, II (hầu hết là giai đoạn II) HR=0,95; 95% CI: 0,65-1,44. Kết quả này không ủng hộ hóa xạ trị cho giai đoạn sớm. Kết luận của các nghiên cứu kể cả ủng hộ hay không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho UTVMH giai đoạn II phần lớn được thực hiện dựa trên các kỹ thuật xạ trị quy ước. Bên cạnh việc bổ sung HT, các kỹ thuật XT mới cũng được ứng dụng nhằm cải thiện cả sống thêm và CLCS, trong đó IMRT là một tiến bộ ở thời điểm hiện tại. Kết quả của một số thử nghiệm đã có cho thấy hiệu quả rõ rệt của IMRT.

Ngoài ra, việc kết hợp IMRT và HT cũng được ghi nhận. Guo nhận định IMRT cho kết quả điều trị hoàn hảo cho giai đoạn II. Luo thấy 3 năm STTB của BN HXĐT cao hơn so với IMRT đơn thuần (100%  so với 81,4%, p=0,04). Một số tác giả khác lại thấy HXĐT không những không cải thiện sống thêm so với IMRT đơn thuần mà còn làm tăng đáng kể các độc tính. Chen có 5 năm STTB của HXĐT và IMRT đơn thuần là: 93,9%; 95,2%; p=0,937. Xu (2017) phân tích tổng hợp về IMRT đơn thuần và HXĐT có kết quả tương tự về STTB. Hay Liu tổng hợp 7 nghiên cứu về UTVMH giai đoạn II cũng thấy kết hợp hoá trị không cải thiện sống thêm so với IMRT (STTB: HR=1,17; 95% CI 0,73–1,89; p=0,508). Về cơ bản, các tác giả đều thấy cùng với việc giảm tác dụng phụ, IMRT đã mang lại một kết quả điều trị tốt hơn so với XT quy ước cho UTVMH giai đoạn II, và phối hợp với HT phần lớn không thay đổi kết quả điều trị so với IMRT đơn thuần.

** Hóa xạ đồng thời dựa trên Cisplatin theo tuần hay mỗi ba tuần*

NCCN khuyến nghị HXĐT có hay không HT bổ trợ cho UTVMH giai đoạn II, nhưng chưa hướng dẫn về việc lựa chọn Cisplatin hàng tuần hay mỗi 3 tuần là phù hợp nhất. HXĐT với Cisplatin mỗi 3 tuần được nhiều nghiên cứu áp dụng. Bên cạnh hiệu quả được khẳng định, phác đồ này có một số hạn chế về mức độ độc tính của Cisplatin liều cao. Sự phù hợp hơn của Cisplatin hàng tuần đã được các một số tác giả đề cập đến. Cách thức này đã có hiệu quả trong kiểm soát bệnh cũng như có tỷ lệ dung nạp cao. Tuy nhiên, chỉ có một vài nghiên cứu so sánh 2 phác đồ này trên giai đoạn II, và nói chung, các tác giả cũng thấy chưa có khác biệt rõ ràng về sống thêm giữa hai phác đồ và Cisplatin liều thấp cho khả năng dung nạp tốt hơn Cisplatin liều cao mỗi ba tuần.

Tác giả Kim khi so sánh hai cách dùng Cisplatin với XT 2D trên BN giai đoạn II-IVB đã kết luận Cisplatin hàng tuần phù hợp hơn ở chỗ làm giảm quá trình ngừng XT và giảm độc tính. Lu sử dụng Cisplatin 40mg/$m^2$ và IMRT trên 22 BN giai đoạn IIB-IVB có 1năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa là 95,5%; 95,5% và 100%. Jagdis dùng Cispaltin mỗi ba tuần và hàng tuần không thấy có khác biệt về STTB và tỷ lệ độc tính. Theo tác giả Tao, HXĐT (IMRT) cho kết quả ngang nhau về 5 năm STTB (85,2% và 78,9%; p>0,05). Lee (2015) so sánh hai phương thức trên 109 BN giai đoạn II-IVB: 3 năm STTB là 90,8% cho nhóm Cisplatin hàng tuần và 91,0% cho nhóm kia.

Nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần khẳng định về kết quả của HXĐT trên UTVMH giai đoạn II so với XT đơn thuần. Tuy nhiên, khi so với các nghiên cứu hóa xạ kết hợp, do hạn chế về thời gian, cũng như chưa có sự đồng nhất về các đặc điểm của BN giữa các

nghiên cứu nên việc so sánh kết quả chưa thật sự phù hợp.

*4.2.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm*

*** Giai đoạn u nguyên phát, hạch vùng và giai đoạn bệnh:** Khi so sánh giai đoạn T1 (chưa XLKCH) và T2 (XLKCH) chúng tôi thấy có khác biệt rõ về STTB (95,7%; và 80,4%; p=0,047). Theo Xiao, 5 năm STTB, STKB ở nhóm XLKCH là 87,9%; 88,0% so với 75,0%; 71,2% ở nhóm không có XLKCH; p=0.011 và p=0.003. Theo Cheng, mặc dù đều có N1 nhưng BN không XLKCH có STKB 5 năm cao hơn rõ rệt so với có XLKCH. Ho thấy 5 năm STKB giảm theo mức độ XLKCH 0,1/2,3: 96,0%; 82,0%; 45%, XLKCH là yếu tố tiên lượng độc lập. Tác giả Tang nhận xét, trong kỷ nguyên của IMRT, XLKCH vẫn là yếu tố tiên lượng xấu cho UTVMH.

Về di căn hạch, chúng tôi không thấy khác biệt về sống thêm giữa nhóm N0 và N1(83,3% và 89,2%; p=0,570). Có thể với BN N0 thì đã có XLKCH và XLKCH mới là yếu tố tiên lượng chính. Tuy nhiên khi phân nhóm hạch <3 và ≥3-6cm, có khác biệt về STTB (95,6% và 72,8%; p=0,032). Toya chia kích thước hạch <1,5cm và ≥1,5cm cho tất cả các giai đoạn và thấy có khác biệt rõ về 5 năm STTB (70,5% và 12,5%). Du phân nhóm kích thước <3cm và ≥3-6cm trong UTVMH giai đoạn II, thấy kích thước hạch là yếu tố tiên lượng độc lập với di căn xa.

Khi xét theo phân nhóm, chúng tôi thấy BN T2N1có STTB thấp nhất (79,3%) so với 95,7%; 83,3% (T1N1, T2N0), mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,137). Khi xét nhóm chỉ có 1 yếu tố nguy cơ (T2 hoặc N1) so với T2N1 khác biệt rõ hơn, nhưng chưa đủ ý nghĩa thống kê (93,9% và 79,3%; p=0,085). Với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn chúng tôi có thể kết luận chắc chắn hơn về sự khác biệt này.

***Trì hoãn điều trị:** Trì hoãn điều trị đã được khẳng định có ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị. Chúng tôi thấy nhóm trì hoãn điều trị >2 tuần có STTB 3 năm thấp hơn so với nhóm hoãn điều trị ≤ 2 tuần (95,9% và 65,8%; p=0,006). Kết quả này tương tự như Phạm Lâm Sơn (thời gian STTB trung bình của BN giai đoạn III-IV có gián đoạn điều trị ≤ 2 tuần so với > 2 tuần là 49,54 tháng và 30,97 tháng; p=0,003); thời gian STKB là 46,2 so với 23,8 tháng (p=0,02). Chúng tôi thấy XLKCH, kích thước hạch và trì hoãn điều trị là các yếu tố tiên lượng cho STTB, trong đó XLKCH và kích thước hạch có giá trị tiên lượng độc lập.

***4.2.4. Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ***

*4.2.4.1. Độc tính cấp*

***Độc tính trên hệ huyết học:** So sánh độc tính trên huyết học, chúng tôi thấy HXĐT với Cisplatin hàng tuần tỷ lệ độc tính có xu hướng thấp hơn Cisplatin mỗi ba tuần. Với giai đoạn II, khi phối hợp XT với Cisplatin hàng tuần, các tác giả thấy tỷ lệ độc tính độ 3-4 là chấp nhận được. Luo: hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 13,6%; Xu (2015): hạ bạch cầu độ 3 là 4,7%; hạ tiểu cầu độ 3 là 7,0%. Với Cisplatin mỗi ba tuần, tỷ lệ độc tính cũng không khác biệt đáng kể. Xu (2011): độc tính độ 3-4 trên bạch cầu 12,2%, trên tiểu cầu 6,6%. Kết quả của chúng tôi: độc tính độ 3-4 thấp hơn so với các độ khác. Hạ bạch cầu: 67,7%, chủ yếu độ 2 (30,6%); hạ bạch cầu hạt: 51,6%, chủ yếu độ 1 (30,6%), độ 2 và độ 3 đều là 9,7%; thiếu máu: 37,1%, chủ yếu độ 1 (33,8%). Giảm tiểu cầu chỉ gặp độ 1 (8,1%).

***Độc tính trên gan, thận:** Đây là tác dụng phụ của HT nói chung, đặc biệt là của Cisplatin, tác nhân có nhiều độc tính trên thận. Theo nhiều nghiên cứu, độc tính này của

phác đồ hóa xạ với Cisplatin ít gặp, với mức độ thấp. Chúng tôi cũng không gặp độc tính trên gan, thận.

***Viêm da:** 100% BN có viêm da, chủ yếu độ 2 (58,1%), độ 3 là 17,7%. So với các nghiên cứu ngoài nước, chúng tôi thấy, tỷ lệ này cao hơn.Theo Kim, độc tính độ 3-4: 3,2%; Lu: 4,5%; Tao: 3,7% và 1,4%; Lee 1,8% và 0,0%; Chen: 11,2%; Xu: 7,7%.

***Viêm niêm mạc:** 100% BN có viêm niêm mạc, chủ yếu là độ 2 (61,3%), độ 3 là 24,2%. Chúng tôi thấy với Cisplatin hàng tuần, tỷ lệ độc tính độ 3,4 thường cao hơn so với Cisplatin mỗi ba tuần. Như theo Kim (50% so với 48,1%); Tao (31,5% so với 29,6%); Lee (15,1% so với 12,5%). Một số nghiên cứu dùng Cisplatin hàng tuần cũng cho kết quả tương tự. Teo Lu: 27,3%; Chen 45,6%; Xu (2015) 46,4%; tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu dùng Cisplatin mỗi ba tuần như theo Luo: 0,0%; Xu (2011): 32,9%.

***Nôn:** 58,1% BN có nôn, chủ yếu độ 1-2 (48,4%). Tỷ lệ này thấp hơn một chút theo Bùi Vinh Quang (60,7%; độ 1-2 là 51,8%), nhưng cao hơn so với Đặng Huy Quốc Thịnh (26,8% độ 1-2), tương đương với Phùng Thị Huyền (độ 1-2: 50,0%). Có thể do liều Cisplatin trong phác đồ hàng tuần thấp hơn so với phác đồ mỗi ba tuần.

*4.2.4.2. Biến chứng xạ mạn*

***Khô miệng:** Phần lớn BN có khô miệng (91,1%); độ 2 gặp nhiều nhất (35,7%); độ 3 gặp 21,5%. Tỷ lệ này tương đương với Bùi Vinh Quang (độ 3,4 là 23,2%), thấp hơn Đặng Huy Quốc Thịnh (59,5%). Với các nghiên cứu dùng IMRT biến chứng này được hạn chế rất nhiều, như theo Tao và Luo, khô miệng chỉ gặp độ 1-2 (86,4 và 69,6).

***Xơ hóa da vùng cổ:** Theo Ngô Thanh Tùng (XT Cobalt), xơ hóa da và tổ chức dưới da vùng cổ gặp 50,9%, trong đó 11,3% không quay được cổ. Đặng Huy Quốc Thịnh: 74,4% (độ 3 là 37,2%). Bùi Vinh Quang XT gia tốc: 64,3%, không có độ 3. Tao và Luo xạ IMRT không gặp độ 3-4. Chúng tôi có tỷ lệ xơ hóa da là 48,2%, trong đó chỉ gặp độ 1 và 2.

***Khít hàm:** Khít hàm chủ yếu là do XT, nhưng khi kết hợp với HT, tỷ lệ này cũng tăng đáng kể, như theo Đặng Huy Quốc Thịnh, có sự khác biệt rõ về tỷ lệ khít hàm giữa hai nhóm hóa xạ đồng thời và XT đơn thuần (16,5% so với 3,5%, p=0,025). Chúng tôi gặp 16,1% khít hàm (độ 1,2). Khi sử dụng IMRT, tỷ lệ này giảm đi khá nhiều, như theo Chen (2011) là 1,7% (độ 3), Luo (2014) là 2,9% (độ I).

***4.2.4.3. Chất lượng cuộc sống***

*** Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30:** Đánh giá CLCS thực hiện trên 56 BN còn sống tới thời điểm dừng nghiên cứu. Điểm CLCS tổng thể 61,1; chức năng hoạt động 80,5; chức năng làm việc 68,2; chức năng cảm xúc 75,3; chức năng nhận thức 81,5 và chức năng xã hội là 66,9. So với một số tác giả khác, điểm CLCS tổng thể của chúng tôi ở mức trung bình, chấp nhận được. Như theo Fang: 52,9; Huang: 66; Hong: 74,2. So với Pan, đánh giá CLCS của BN UTVMH giai đoạn II XT đơn thuần và HXĐT (xạ 2D và IMRT), chúng tôi có một số điểm tương đương: CLCS tổng thể 67,8; chức năng hoạt động là 80,3; chức năng làm việc là 76,8; chức năng cảm xúc 71,9; chức năng nhận thức là 69,3 và chức năng xã hội là 73,2.

Các chỉ số triệu chứng tồi nhất theo QLQ C30 lần lượt là vấn đề tài chính 48,8; chán ăn39,5; mệt mỏi 29,8; và mất ngủ 20,9. Số điểm của chúng tôi cũng gần tương tự với tác giả Pan ở nhóm HXĐT, nhưng kém hơn nhóm XT đơn thuần.

*** Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35:** Các triệu chứng vùng đầu cổ có điểm không tốt là: khô miệng (59,3); nước bọt quánh (49,3); vấn đề về răng (34,5); giảm cân (31,5); cảm giác ốm (25,9); khó nuốt (23,5); dinh dưỡng bổ sung (24,1). Các chỉ số này liên quan nhiều với các biến chứng xạ mạn, ảnh hưởng rất lớn đến CLCS của BN UTVMH. Theo Pan, các điểm số này đều kém hơn ở nhóm HXĐT so với XT đơn thuần (khô miệng, nước bọt quánh, vấn đề răng, giảm cân, cảm giác ốm, khó nuốt lần lượt là: 39,2; 7,8; 32,0; 13,7; 15,7; 17,5 so với 39,4; 4,9; 27,9; 5,5; 13,3; 14,1). Tác giả thấy IMRT cải thiện hơn về các triệu chứng đầu cổ (khô miệng, nước bọt quánh, răng miệng, khó nuốt lần lượt là 19,0; 2,3; 7,14; 2,9 so với xạ 2D: 54,5; 7,1; 40,4; 22,2).

Mặc dù còn có các điểm số xấu về triệu chứng đầu cổ làm giảm CLCS của BN, nhưng nhìn chung điểm CLCS của BN trong nghiên cứu là chấp nhận được, nhất là ở các chỉ số CLCS tổng thể.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 62 trường hợp UTVMH giai đoạn IIB điều trị HXĐT bằng Cisplatin hàng tuần tại bệnh viện K từ tháng 4/2014 đến tháng 4/2017, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Kết quả điều trị

- Tỷ lệ đáp ứng tại u: ĐƯHT là 96,8%, ĐƯMP là 3,2%. Tỷ lệ đáp ứng tại hạch: ĐƯHT là 94,6%, ĐƯMP là 5,4%. Tỷ lệ đáp ứng chung: ĐƯHT là 93,5%, ĐƯMP là 6,5%. Tỷ lệ STTB 1, 2, 3 năm lần lượt là 100%; 93,4%; 88,7%. Thời gian sống thêm trung bình là 37,5 tháng. Tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh là 86,0%. XLKCH, kích thước hạch ≥3-6cm, trì hoãn điều trị > 2 tuần là các yếu tố tiên lượng xấu cho thời gian sống thêm ($p<0,05$); trong đó XLKCH và kích thước hạch có giá trị tiên lượng độc lập.

### 2. Tác dụng phụ của phác đồ

- Độc tính cấp trên huyết học độ 3: giảm bạch cầu 9,7%; giảm bạch cầu hạt 9,7%. Độc tính ngoài huyết học độ 3: viêm da 17,7%; viêm niêm mạc 24,2%; nôn 9,7%. Không gặp độc tính trên gan, thận. Biến chứng muộn: khô miệng độ 3 là 21,5%, khít hàm độ 1-2 là 16,1%; xơ hóa da độ 1-2 là 48,2%.

- Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể là 61,1. Ttriệu chứng theo EORTC QLQ C30 có số điểm tốt là chức năng hoạt động (80,5) và chức năng nhận thức (81,5); các điểm tồi là vấn đề tài chính (48,8); chán ăn (39,5); mệt mỏi (29,8) và mất ngủ (20,9). Triệu chứng có số điểm tồi theo EORTC H&N35 là khô miệng (59,3); nước bọt quánh (49,3); răng miệng (34,5); giảm cân (31,5).

## KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục theo dõi bệnh nhân để có được kết quả sống thêm dài hơn, góp phần khẳng định đầy đủ hơn về kết quả điều trị của hóa xạ đồng thời trên bệnh nhân UTVMH giai đoạn IIB.

2. Triển khai tiếp nghiên cứu so sánh điều trị UTVMH giai đoạn IIB bằng các kỹ thuật xạ hiện đại khác có hay không kết hợp với hoá trị để tìm ra phương thức điều trị tối ưu, giúp cho việc tăng hiệu quả điều trị đồng thời với nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.