

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**BÁO CÁO TỔNG KẾT**

**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**

**Mã số: ĐH2016-TN05-03**

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

**Thái Nguyên, tháng 4 năm 2019**

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**BÁO CÁO TỔNG KẾT  
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**

**Mã số: DH2016-TN05-03**

**Xác nhận của tổ chức chủ trì**

*(ký, họ tên, đóng dấu)*

**Chủ nhiệm đề tài**

*(ký, họ tên)*

**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

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>BN</b>	Bệnh nhân
<b>ĐU'HT</b>	Đáp ứng hoàn toàn
<b>EHNS</b> (European Head and Neck Society)	Hiệp hội ung thư đầu cổ châu Âu
<b>EORTC</b> (European Organization for Research and Treatment)	Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu
<b>ESMO</b> (European Society for Medical Oncology)	Hiệp hội Ung thư nội khoa châu Âu
<b>ESTRO</b> (European Society for Radiotherapy and Oncology)	Hiệp hội xạ trị và Ung thư châu Âu
<b>HCBT</b>	Hóa chất bổ trợ
<b>HCBTT</b>	Hóa chất bổ trợ trước
<b>HT</b>	Hóa trị
<b>HXĐT</b>	Hóa xạ đồng thời
<b>IMRT</b> (Intensity Modulated Radiation Therapy)	Xạ trị điều biến liều
<b>MLC</b> (Multi leaf collimators)	Hệ thống ống chỉnh trục nhiều lá
<b>RTOG</b> (Radiation Therapy Oncology Group)	Tổ chức xạ trị ung thư quốc tế
<b>STKB</b>	Sống thêm không bệnh
<b>STTB</b>	Sống thêm toàn bộ
<b>UTVMH</b>	Ung thư vòm mũi họng
<b>VMH</b>	Vòm mũi họng
<b>XLKCH</b>	Xâm lấn khoảng cận hầu
<b>XT</b>	Xạ trị

**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 khoang cận hầu, kích thước hạch, tri 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**

*(ký, họ và tên, đóng dấu)*

**Chủ nhiệm đề tài**

*(ký, họ và tên)*

**Ths. Trần Thị Kim Phượng**

## **INFORMATION ON RESEARCH RESULTS**

### **1. General information:**

Project title: Study on the outcome of concurrent 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 toxicities of this regimen.

### **3. Creativeness and innovativeness:**

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

### **4. Research results:**

- The outcome of the regimen: 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%; dermatitis: 17,7%; mucositis: 24,2%; vomiting: 9,7%. Chronic toxicities: xerostomia 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 versus three weekly cisplatin based concurrent chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma stage IIB", *Vietnam Medical Journal*, 452 (1), pp. 175-179.
2. Tran Thi Kim Phuong, Vo Van Xuan, Nguyễn Đức Lợi (2017), "Survival 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:**

Application 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, 25<sup>th</sup> April , 2019*

**Implementing institution**

**Coordinator**

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

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	3
1.1. Dịch tễ học.....	3
1.2. Chẩn đoán.....	3
1.2.1. Triệu chứng lâm sàng.....	3
1.2.2. Khám lâm sàng.....	4
1.2.3. Cận lâm sàng.....	5
1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn.....	6
1.3. Điều trị.....	8
1.3.1. Xạ trị.....	8
1.3.2. Hóa trị.....	10
1.4. Tác dụng phụ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị.....	11
1.5. Đặc điểm và kết quả điều trị UTVMH giai đoạn IIB.....	12
1.5.1. Đặc điểm bệnh học của UTVMH giai đoạn IIB.....	12
1.5.2. Kết quả điều trị UTVMH giai đoạn IIB.....	13
1.6. Hoá chất sử dụng trong nghiên cứu.....	18
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	20
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	20
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	20
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	20

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	20
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	20
2.2.2. Cỡ mẫu.....	21
2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	21
2.2.4. Quy trình khám, chẩn đoán, điều trị và theo dõi.....	21
2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp đánh giá.....	26
2.3.1. Chỉ tiêu về đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	26
2.3.2. Các chỉ tiêu về hiệu quả điều trị.....	26
2.3.3. Các chỉ tiêu về tác dụng phụ.....	28
2.4. Thu thập, phân tích và xử lý số liệu.....	31
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....	32
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....</b>	<b>34</b>
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	34
3.2. Kết quả điều trị.....	36
3.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị.....	36
3.2.2. Đáp ứng sau điều trị.....	37
3.2.3. Thời gian sống thêm.....	38
3.3. Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ.....	43
3.3.3. Chất lượng cuộc sống.....	46
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>48</b>
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	48
4.2. Kết quả điều trị.....	51

4.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị.....	51
4.2.2. Đáp ứng sau điều trị.....	53
4.2.3. Thời gian sống thêm.....	54
4.2.4. Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ.....	65
4.2.5. Chất lượng cuộc sống.....	71
<b>KẾT LUẬN</b> .....	<b>76</b>
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	<b>78</b>

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST 2000.....	27
Bảng 2.2. Phân độ độc tính trên huyết học, gan, thận.....	28
Bảng 2.3. Phân độ độc tính ngoài huyết học.....	29
Bảng 2.4. Biến chứng xạ mạn theo RTOG.....	30
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	34
Bảng 3.2. Chỉ số PS sau điều trị.....	36
Bảng 3.3. Tuân thủ điều trị.....	36
Bảng 3.4. Thời gian trì hoãn điều trị.....	36
Bảng 3.5. Đáp ứng sau điều trị tại u.....	37
Bảng 3.6. Đáp ứng sau điều trị tại hạch.....	37
Bảng 3.7. Tình trạng bệnh nhân đến thời điểm dừng nghiên cứu.....	38
Bảng 3.8. Nguyên nhân tử vong.....	38
Bảng 3.9. Sống thêm toàn bộ.....	38
Bảng 3.10. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.....	43
Bảng 3.11. Biến chứng muộn.....	45
Bảng 3.12. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30.....	46
Bảng 3.13. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35.....	47
Bảng 4.1. Kết quả sống thêm theo các nghiên cứu về xạ trị đơn thuần.....	55
Bảng 4.2. So sánh mức độ nôn qua các nghiên cứu.....	68
Bảng 4.3. So sánh mức độ khô miệng qua các nghiên cứu.....	70

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Mức độ đáp ứng chung sau điều trị tại u và hạch.....	37
Biểu đồ 3.2. Sống thêm toàn bộ.....	39
Biểu đồ 3.3. Sống thêm không bệnh.....	39
Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn u nguyên phát.....	40
Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn khoảng cận hầu.....	40
Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch vùng.....	41
Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch.....	41
Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo phân nhóm.....	42
Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ theo thời gian trì hoãn điều trị.....	42
Biểu đồ 3.10. Độc tính trên dòng hồng cầu.....	43
Biểu đồ 3.11. Độc tính trên tiểu cầu.....	44
Biểu đồ 3.12. Độc tính trên dòng bạch cầu.....	44
Biểu đồ 3.13. Độc tính cấp ngoài huyết học.....	45

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một trong những ung thư phổ biến ở Việt Nam và một số nước vùng Nam Á như Trung Quốc, Hồng Kông, Đài Loan, Singapore... Theo Globocan 2012, tại Việt Nam, UTVMH ở nam giới có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 7,7/100.000 dân, đứng hàng thứ 4 trên thế giới, ở nữ giới tỷ lệ này là 3,4/100.000 dân, đứng hàng thứ 2 [23].

Mặc dù UTVMH là một bệnh khó phát hiện sớm và chẩn đoán, bệnh luôn có xu hướng xâm lấn tại chỗ, tại vùng nên còn nhiều bệnh nhân đến viện ở giai đoạn tiến triển và giai đoạn muộn, nhưng tiên lượng chung của UTVMH đã được cải thiện qua ba thập kỷ gần đây nhờ các tiến bộ trong chẩn đoán, quản lý cũng như điều trị bệnh.

Về điều trị, UTVMH nhạy cảm với cả xạ trị (XT) và hóa trị, trong đó, XT được coi là phương pháp chính. Với giai đoạn I, XT đơn thuần có thể kiểm soát được bệnh với tỷ lệ sống thêm 5 năm, 10 năm đạt được trên 90% [18],[40]. Kết hợp hóa xạ trị được chỉ định cho các giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng (IIB-IVB). Theo hướng dẫn thực hành điều trị ung thư của Mạng ung thư quốc gia Hoa kỳ (National Comprehensive Cancer Network-NCCN), Hiệp hội đầu cổ châu Âu (European Head and Neck Society - EHNS) - Hiệp hội ung thư châu Âu (European Society for Medical Oncology - ESMO) - Hiệp hội xạ trị và ung thư châu Âu (European Society for Radiotherapy and Oncology - ESTRO), hóa xạ đồng thời (HXĐT) kết hợp hay không kết hợp với hóa trị hỗ trợ được chỉ định như là một phác đồ chuẩn cho UTVMH giai đoạn IIB-IVB [46]. Cách thức kết hợp 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 [11],[13].



Đối với UTMH giai đoạn IIB, từ việc nhận định về các yếu tố nguy cơ quan trọng liên quan đến di căn xa là T2B (xâm lấn khoảng cận hầu) và N1 (di căn hạch), hóa trị cũng đã được bổ sung vào phác đồ điều trị nhưng bằng chứng về vai trò của hóa xạ kết hợp còn chưa đủ mạnh [16],[36]. Kết quả của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đầu tiên so sánh HXĐT với xạ trị 2D đơn thuần của tác giả Chen (2011) trong UTMH giai đoạn II cho thấy HXĐT cải thiện tỷ lệ 5 năm sống thêm toàn bộ và 5 năm sống thêm không di căn xa [15]. Nhưng một số nghiên cứu khác cho thấy hóa xạ kết hợp không cải thiện sống thêm toàn bộ cho UTMH giai đoạn này [12],[52],[69],[71]. Bên cạnh những quan điểm ủng hộ phối hợp hóa xạ trị cho bệnh nhân giai đoạn IIB thì vẫn có các tác giả cho rằng cách thức điều trị 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 so với các kỹ thuật xạ trị hiện đại như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị dưới hướng dẫn của hình ảnh (IGRT)...; hóa xạ trị phối hợp 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 đối với các bệnh nhân có cơ hội sống thêm kéo dài như ở giai đoạn này [25],[49],[52],[53],[72],[74].

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về kết quả điều trị UTMH bằng hóa xạ trị phối hợp, tuy nhiên chủ yếu tập trung vào giai đoạn III-IV, còn thiếu các nghiên cứu phối hợp hóa xạ trị cho giai đoạn IIB. Để góp phần cung cấp thêm bằng chứng khoa học về vai trò của hóa xạ trị đối với UTMH giai đoạn II, chúng tôi tiến hành 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**” với mục tiêu sau:

*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 TÀI LIỆU

### 1.1. Dịch tễ học

Ung thư vòm mũi họng gặp rất nhiều ở các nước Đông Nam Á, các nước vùng Địa Trung Hải, vùng Bắc cực và các vùng cận Bắc cực của các nước Bắc Mỹ và Greenland. Vùng dịch tễ chính gồm khu vực nam Trung Quốc, các nước Bắc Phi nói tiếng Amazigh và Ả rập, người Eskimo. UTVMH có tỷ lệ mắc cao (từ 30-50/100.000 dân) ở những cộng đồng đến từ Quảng Đông Trung Quốc và thường gặp ở những cư dân miền nam Trung Quốc di cư sang Hồng Kông, Singapore, Malaysia, Hoa Kỳ. Tỷ lệ mắc ở nhóm trung gian (5-15/100.000 dân) gặp ở vùng Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam. Nhóm trung bình (1-5/100.000 dân) gặp ở Thượng Hải, và một số vùng thuộc miền Bắc Trung Quốc. Ở châu Âu, tỷ lệ mắc UTVMH  $< 2/100.000$  dân/năm [22].

Tại Việt Nam, theo Globocan 2012, tại Việt Nam UTVMH ở nam giới có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 7,7/100.000 dân, đứng hàng thứ 4 trên thế giới, ở nữ giới tỷ lệ này là 3,4/100.000 dân, đứng hàng thứ 2 [23].

Tuổi và giới: Ở vùng có tần suất mắc cao, tỷ lệ mắc tăng dần lên từ 20 tuổi và đạt đỉnh cao ở 40-50 tuổi. Ở vùng có tần suất mắc thấp, tuổi mắc cao hơn, đỉnh cao trên 60 tuổi. Vùng có tần suất mắc trung gian thường gặp nhiều ở lứa tuổi 10-20. Về giới: nam mắc nhiều hơn nữ, tỷ lệ 2-3/1[1],[22].

### 1.2. Chẩn đoán

#### 1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

**\*Giai đoạn sớm:** Các triệu chứng sớm thường nghèo nàn, bệnh nhân (BN) không để ý và hay nhầm với các triệu chứng bệnh tai mũi họng thông thường khác. Các dấu hiệu thường là đau đầu âm ỉ không thành cơn, ù tai một bên, ù tiếng trầm như tiếng xay thóc, ngạt tắc mũi một bên, có thể chảy máu

mũi một bên. Các dấu hiệu này có tính chất một bên và tăng dần, đôi khi xuất hiện hạch cổ ngay từ đầu, hạch nhỏ, di động [43].

**\*Giai đoạn muộn:** Các triệu chứng lâm sàng của bệnh phụ thuộc vào vị trí, mức độ xâm lấn của khối u và tình trạng di căn xa.

- Hạch cổ: là triệu chứng phổ biến nhất khiến BN đi khám và khoảng 43% BN có hạch cổ khi đến viện. Hạch cổ thường gặp cùng bên ở vị trí cao, trong đó hạch Kuttner bị tổn thương sớm nhất. Một số trường hợp nổi hạch cổ 2 bên hoặc hạch cổ bên đối diện [43].

- Triệu chứng mũi: Ngạt tắc mũi một bên thời kỳ đầu không thường xuyên, thời gian sau liên tục. Có thể có chảy máu mũi, xì ra nhầy lẫn máu do hoại tử u [43].

- Triệu chứng tai: Nghe kém do tràn dịch tai giữa gây ra bởi tắc nghẽn ống Eustachian, hay gặp kèm theo ù tai tiếng trầm ở một bên [2],[43].

- Triệu chứng mắt: Giai đoạn muộn u xâm lấn rộng gây chèn ép tổn thương dây thần kinh II, III, IV,V, VI, bệnh có biểu hiện: nhìn đôi, lác, sụp mí, giảm thị lực...[2],[43].

- Triệu chứng thần kinh: Triệu chứng thần kinh thường gặp ở giai đoạn muộn. Tổn thương các dây thần kinh thường gặp nhất là dây V,VI . Tùy thuộc vào vị trí xâm lấn của khối u, có thể gặp các hội chứng liệt thần kinh khác[2],[43].

### **1.2.2. Khám lâm sàng**

#### **\* Soi vòm họng gián tiếp qua gương**

Sử dụng phương pháp soi vòm gián tiếp qua gương của Hopkin để phát hiện u tại VMH đồng thời sinh thiết u chẩn đoán mô bệnh học.

#### **\* Nội soi vòm mũi họng**

Nội soi truyền thống sử dụng ánh sáng phức hợp, có dải tần phân bố từ

ước sóng 380 nm đến 780 nm. Các kỹ thuật gồm nội soi ống cứng và ống mềm. Nội soi ống cứng có hiệu quả trong phát hiện các trường hợp tổn thương nhỏ và có thể cung cấp cho hình ảnh tốt hơn khi so sánh với nội soi ống mềm. Nội soi ống mềm hiệu quả hơn trong việc quan sát tốt mọi vị trí giải phẫu của vòm.

### 1.2.3. Cận lâm sàng

#### 1.2.3.1. Chẩn đoán hình ảnh

\* **Siêu âm:** Siêu âm giúp phát hiện các tổn thương hạch vùng cổ với các đặc điểm: vị trí, kích thước, hình ảnh, ranh giới, thay đổi cấu trúc âm, mức độ hoại tử, canxi hóa của hạch. Siêu âm còn có giá trị hướng dẫn sinh thiết hạch. Siêu âm Doppler giúp khảo sát mạch cảnh, mạch sống cổ khi nghi ngờ UTMH xâm lấn thành bên họng, phần mềm quanh bó mạch cảnh.

\***Chụp CT Scanner:** Chụp cắt lớp vi tính (CT Scanner) có thể xác định chính xác hình ảnh khối u vòm họng, kích thước, vị trí, sự lan rộng của khối u và hạch vùng. CT Scanner đặc biệt có giá trị khi đánh giá tổn thương xương nền sọ. Chụp CT Scanner góp phần quan trọng trong đánh giá giai đoạn bệnh, tiên lượng, giúp lập kế hoạch XT và theo dõi sau điều trị.

\***Chụp MRI:** MRI là phương thức chẩn đoán được ưa chuộng trong xác định giai đoạn của UTMH, đặc biệt trong đánh giá xâm lấn của tổn thương vào các tổ chức phần mềm lân cận, thần kinh, khoang cận hầu, xương và các cấu trúc lân cận khác như xoang, hoặc sọ não . Nhờ đặc điểm đối quang của tổ chức phần mềm rất cao và có thể tạo hình ảnh trên nhiều mặt phẳng khác nhau trên MRI mà giúp phân biệt chính xác hơn các khối u từ các tổ chức phần mềm. MRI ưu thế hơn nhiều kỹ thuật khác trong chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh.

\* **PET/CT:** PET/CT là một hệ thống kết hợp giữa máy PET (Positron Emission Tomography) và máy chụp cắt lớp vi tính, là phương pháp ghi hình hiện đại sử dụng các hoạt chất phóng xạ gắn kết với các chất tham gia vào quá

trình chuyển hóa của tế bào. Dược chất phóng xạ dùng cho ghi hình được sử dụng rộng rãi là 18F- FDG. So với CT Scanner, PET/CT có giá trị hơn trong đánh giá giai đoạn u. MRI lại ưu thế hơn PET/CT trong xác định giai đoạn u. PET/CT có giá trị cao trong đánh giá di căn hạch cổ, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn khi đánh giá di căn hạch cổ so với MRI, tuy nhiên độ chính xác của PET/CT tùy thuộc vào vị trí hạch. PET/CT đặc biệt có giá trị trong chẩn đoán di căn hạch cổ thấp, nhưng hạn chế trong chẩn đoán di căn hạch sau hầu so với MRI.

#### *1.2.3.2. Xét nghiệm tế bào học*

Đây là xét nghiệm đơn giản dễ làm và có thể thực hiện được ở cả hai vị trí khối u VMH và hạch cổ. Chẩn đoán tế bào học chỉ có tác dụng giúp định hướng chẩn đoán không có vai trò quyết định trong chẩn đoán.

#### *1.2.3.3. Mô bệnh học*

Phân loại quốc tế đầu tiên của tổ chức y tế thế giới (WHO) từ năm 1978 chia mô bệnh học UTVMH làm 3 thể chính: ung thư biểu mô tế bào vảy (WHO I), ung thư biểu mô không sừng hóa (WHO II) và ung thư biểu mô không biệt hóa (WHO III). Đến năm 1991, WHO đã sửa đổi, phân loại thành loại sừng hoá và không sừng hoá. Loại không sừng hoá được chia tiếp thành biệt hoá và không biệt hoá. Đến năm 2005, phân loại được cập nhật và sửa đổi lần cuối cho đến nay. Phân loại này vẫn bao gồm ung thư biểu mô không biệt hóa và biệt hóa nhưng thêm vào một loại hiếm gặp hơn là ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy (basaloid squamous cell carcinoma) [47].

#### **1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn**

Từ trước đến nay có khoảng 20 hệ thống xếp giai đoạn khác nhau đối với UTVMH, trong đó được sử dụng nhiều nhất là hệ thống của Ho và UICC/AJCC. Phiên bản phân loại luôn được cập nhật có liên quan đến các tiến bộ về kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh. Phân loại lần thứ 6 đã được sử dụng rộng rãi từ khi ra đời năm 2002, đây là phân loại được sử dụng trong nghiên

cứ [64]. Trên lâm sàng hiện nay đang sử dụng là phân loại lần thứ 7 (2010). So với phân loại năm 2002, phân loại 2010 có một số thay đổi. Dựa trên số liệu các nghiên cứu cho thấy, các trường hợp UTVMH xâm lấn đến hốc mũi hay họng miệng (T2 theo phân loại lần thứ 6) mà không có xâm lấn khoảng cận hầu có tiên lượng tương tự với các trường hợp giai đoạn T1. Vì vậy, giai đoạn II trong phân loại 2010 tương đương với IIB trong phân loại 2002.

Phân loại TNM và giai đoạn theo UICC 2002.

#### *1.2.4.1. Phân loại TNM*

\*U nguyên phát (T)

Tx: có tế bào ung thư nhưng không thấy u.

To: Không có u nguyên phát.

Tis: Ung thư tại chỗ.

T1: u nằm trong giới hạn vòm.

T2: u lan đến tổ chức phần mềm ngoài vòm họng

T2a: xâm lấn khoang miệng/hốc mũi nhưng không lan vào khoảng cận hầu

T2b: xâm lấn khoảng cận hầu

T3: u xâm lấn các cấu trúc xương hoặc các xoang cạnh mũi.

T4: u xâm lấn vào trong sọ não hoặc xâm lấn các dây thần kinh sọ não, u xâm lấn vào hố thái dương, hạ họng hoặc hốc mắt, khoang cơ nhai

\*Hạch vùng (N):

No: không có di căn hạch vùng.

Nx: không đánh giá được hạch vùng.

N1: di căn hạch cổ một bên đường kính  $\leq 6$ cm trên hố thượng đòn.

N2: di căn hạch cổ hai bên đường kính  $\leq 6$ cm trên hố thượng đòn.

N3: di căn hạch cổ > 6cm hoặc hạch thượng đòn.

\*Di căn xa (M):

Mx: không đánh giá được di căn.

Mo: không có di căn xa.

M1: di căn xa.

#### 1.2.4.2. Phân loại giai đoạn

0	Tis, No, Mo
I	T1, No, Mo
IIa	T2a, No, Mo
IIb	T1, 2a, 2b N1, Mo
III	T1, 2, N2, Mo và T3; No, 1, Mo
IVa	T4, bất kỳ N, Mo
IVb	bất kỳ T, N3, Mo.
IVc	bất kỳ T, bất kỳ N, M1

### 1.3. Điều trị

#### 1.3.1. Xạ trị

Xạ trị là phương pháp điều trị chính cho BN UTMH. Có thể kiểm soát bệnh tại chỗ và tại vùng có hiệu quả ở giai đoạn sớm bởi XT đơn thuần. Xạ trị có thể điều trị khỏi 70-90% giai đoạn I, II và 45% giai đoạn III, 15% ở giai đoạn IV. Xạ trị triệt căn thường chỉ định cho những tổn thương khu trú ở giai đoạn tương đối sớm (T1,2 N0 M0 - Giai đoạn I, IIa). Trong thế kỷ XX, XT là vũ khí duy nhất để điều trị khỏi UTMH. Đến những thập niên 90 của thế kỷ XX, kết hợp hóa xạ trị được chỉ định cho các trường hợp tiến triển tại chỗ, tại vùng, mang lại hiệu quả trong điều trị triệt căn UTMH.

### 1.3.1.1. Các phương pháp xạ trị

**\*Xạ trị ngoài (External Beam Radiotherapy):** Sử dụng các máy XT Cobalt 60 hoặc máy XT gia tốc tuyến tính để điều trị cho BN.

**\*Xạ trị trong (Brachytherapy):** Sử dụng nguồn xạ như Radium, Cesium, Iridium áp sát hoặc cắm trực tiếp vào tổn thương. Trong UTVMH, xạ áp sát điều trị các tổn thương tại vòm, phối hợp với XT ngoài trong các trường hợp tái phát tại chỗ. Xạ trị trong có vai trò quan trọng trong việc phối hợp với XT ngoài vào để điều trị UTVMH [9].

### 1.3.1.2. Các kỹ thuật xạ trị

**\*Xạ trị 3D:** Việc lập kế hoạch XT được thực hiện bằng hệ thống lập kế hoạch theo không gian 3 chiều. Hệ thống lập kế hoạch theo 3D là một tiến bộ trong tính toán phân bố tối ưu liều lượng và cải thiện cho các mô lành liên quan. Kỹ thuật XT 3D cho biết các thông tin rõ ràng về tổng liều điều trị, liều lượng mỗi buổi chiếu, liều lượng tại các tổ chức nguy cấp (thần kinh thị giác, thân não, tuỷ sống hay các thụ thể dương...) và sự khác nhau về liều lượng trên từng vùng thể tích trong điều trị UTVMH, góp phần nâng cao chất lượng điều trị. Lập kế hoạch XT bằng 3D giúp che phủ khối u hiệu quả hơn trong khi làm giảm tổn thương tổ chức lành. Xạ trị 3D làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, giảm tỷ lệ biến chứng muộn, tăng chất lượng cuộc sống cho BN có ý nghĩa sau điều trị như cải thiện các triệu chứng đau, chán ăn, khô miệng, các tác dụng phụ trên răng, miệng...[26].

### **\*Xạ trị điều biến liều (IMRT)**

IMRT là một phương thức XT tiên tiến với độ chính xác cao khi sử dụng máy tính điều khiển máy gia tốc để cung cấp liều xạ chính xác tới khối u hoặc một vùng cụ thể của khối u. IMRT gồm nhiều chùm tia rất nhỏ tới khối u từ nhiều hướng. Trong thời gian điều trị, cường độ tia của mỗi chùm tia được điều chỉnh, và hình dạng của chùm tia thay đổi hàng trăm lần mỗi lần điều trị.



IMRT cho phép cung cấp liều xạ thích hợp và chính xác hơn theo hình dạng 3D của khối u bằng cách điều chỉnh cường độ của chùm tia theo từng thể tích nhỏ của khối u. IMRT cũng cho phép cung cấp liều xạ với độ tập trung cao tới những vùng bên trong khối u trong khi giảm tới mức nhỏ nhất liều tới những tổ chức lành xung quanh.

### 1.3.2. Hóa trị

Kiểm soát khối u nguyên phát và phòng di căn xa là các mục đích chính trong điều trị UTMH. Với việc áp dụng các kỹ thuật XT hiện nay, việc kiểm soát tại chỗ hoàn toàn có thể thực hiện được với kết quả khả quan thì vấn đề di căn xa trở thành nguyên nhân thất bại chính trong điều trị UTMH. Để tăng hiệu quả kiểm soát tại chỗ, tại vùng và loại trừ vi di căn xa, hóa trị (HT) đã được kết hợp với XT trong phác đồ điều trị UTMH. Việc tính thời điểm tối ưu để phối hợp hai phương thức này là yếu tố quan trọng cho thành công của điều trị. Hiện có các cách thức phối hợp hóa xạ trị như sau.

- Hóa trị hỗ trợ trước (HTBTT)
- Hóa xạ trị đồng thời (HXĐT)
- Hóa trị hỗ trợ (HTBT)
- Hóa trị hỗ trợ trước tiếp theo sau là hóa xạ trị đồng thời

Các hướng dẫn thực hành lâm sàng về ung thư của NCCN về ung thư đầu cổ (2015, phiên bản 1) và EHNS-ESMO-ESTRO đều khuyến cáo XT đơn thuần cho UTMH giai đoạn I và HXĐT cho các giai đoạn khác. Tuy nhiên có chút khác biệt về thời điểm dùng HT. NCCN hướng dẫn HXĐT + HTBT, HXĐT (phân loại 2B) và HTBTT + HXĐT (phân loại 3) cho giai đoạn II-IVB. Hướng dẫn của EHNS-ESMO-ESTRO cụ thể hơn chỉ định dựa trên giai đoạn: HXĐT đơn thuần cho giai đoạn II (phân loại 2B); HXĐT+/- HTBT cho giai đoạn III-IVB (phân loại 1A); và HTBTT + HXĐT cho giai đoạn IVA-B (phân loại 2B) [46],[55].

Các hướng dẫn trên cơ bản không có sự khác biệt. Mặc dù có ít sự bất đồng về quan điểm kết hợp hóa trị với XT trong điều trị UTVMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng, nhưng vẫn chưa có sự đồng thuận về việc lựa chọn phác đồ nào là tối ưu và làm thế nào để lựa chọn một cách khách quan phương án điều trị cho từng cá thể [55].

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

\* **Phản ứng cấp và bán cấp:** Viêm tuyến nước bọt mang tai thường xảy ra trong 24 giờ đầu của xạ trị. Buồn nôn, nôn, mệt mỏi, chán ăn. Phản ứng da từ đỏ da đến viêm da bong vảy khô, viêm da xuất tiết, hoại tử da. Viêm niêm mạc miệng là độc tính thường gặp nhất, khởi đầu từ tuần lễ thứ 2-3 của xạ trị. Mất vị giác, đau họng, khó nuốt thường xảy ra sau tuần thứ 4 của XT. Giảm thính lực do nghẽn vòi nhĩ và viêm tai thanh dịch của tai giữa thường ít gặp [9],[59] .

\* **Biến chứng muộn:** Phù nề mặt vùng dưới cằm có thể xuất hiện và kéo dài từ 3-8 tháng sau điều trị. Cảm giác kiến bò thoáng qua và tê như shock điện do xạ trị vùng tủy cổ gặp ở số ít BN, có thể tự mất đi sau 2-36 tuần. Hoại tử thùy thái dương với các triệu chứng mơ hồ (giảm trí nhớ, thay đổi tính cách, động kinh). Thần kinh ngoại vi đặc biệt là thần kinh sọ có thể bị liệt mà không có bằng chứng bệnh tái phát. Hệ thống đồi thị - tuyến yên bị ảnh hưởng sẽ gây rối loạn về nội tiết trên các hormon tăng trưởng, sinh dục, tuyến giáp... Viêm tai giữa hoặc tai ngoài trường diễn sau XT, nặng có thể dẫn đến viêm màng não, điếc. Viêm giác mạc, đục thủy tinh thể, nhồi máu động mạch võng mạc. Mô mềm và xương sau XT liều cao có thể xơ hóa, nặng hơn sẽ hoại tử. Niêm mạc vùng XT (hốc mũi, vòm họng) bị teo gây giãn mao mạch, dễ xuất huyết mà không phải do tái phát. Loét vòm miệng do XT. Khô miệng do teo tuyến nước bọt, gây sâu, hỏng răng. Khớp thái dương hàm tổn

thương gây khít hàm. Ung thư thứ hai, phổ biến là ung thư xương vùng tia và ung thư biểu mô tế bào vảy của vòm miệng và da [9],[59].

### ***\*Biến chứng kết hợp hóa, xạ trị***

Hóa trị có thể ức chế tủy xương gây thiếu máu, hạ bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu. Các biến chứng ngoài hệ tạo huyết như độc tính trên tim, thận, thần kinh, nôn, rụng tóc, viêm niêm mạc, viêm tĩnh mạch do huyết khối. Đáng chú ý là khi kết hợp với hóa trị, tỷ lệ độc tính độ 3 cũng tăng đáng kể [9],[59]. Độc tính độ 3 thường gặp nhất là viêm niêm mạc, hạ bạch cầu và buồn nôn .

## **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**

Theo phân loại của UICC/AJCC 2002, giai đoạn IIB gồm T1N1M0, 2AN1M0, T2BN0M0, T2BN1M0. Trong đó T2B (xâm lấn khoảng cận hầu - XLKCH) và N1 là hai yếu tố yếu tố nguy cơ di căn xa ở BN UTVMH giai đoạn sớm.

Sự quan trọng của việc XLKCH nằm ở chỗ khoảng cận hầu rất giàu các mạch máu, và trong đó là tổ chức mỡ lỏng lẻo. Tổn thương ung thư từ VMH có thể lan rộng và xâm lấn sang khoảng cận hầu. Khi tổn thương lan về phía nền sọ và bề mặt lỏng lẻo của khoảng cận hầu thì tỷ lệ di căn xa sẽ tăng lên một cách có ý nghĩa. Mức độ XLKCH càng nhiều thì nguy cơ di căn xa càng cao [43].

Xâm lấn khoảng cận hầu là nguy cơ của di căn xa đã được nhiều tác giả khẳng định. Theo một số nghiên cứu, thời gian 5 năm sống thêm không di căn xa của các BN có XLKCH thấp hơn khoảng 12,6%-19% so với những BN không có xâm lấn đến khu vực này. Còn đối với các trường hợp N1 có tỷ lệ 3 năm sống thêm không di căn xa thấp hơn 18% so với các trường hợp không có di căn hạch cổ trong phân nhóm có XLKCH [58],[67].

Tác giả Teo (1996) quan sát thấy trong nhóm N0, BN T2B có tỷ lệ 3 năm STKB thấp hơn 18% so với T2A (4% so với 22%) [58]. Cheng (2005) cũng thấy mặc dù đều có di căn hạch cổ (N1) nhưng các BN T1-2A có thời gian sống thêm 5 năm STKB cao hơn có ý nghĩa so với T2B mặc dù cả hai phân nhóm đều thuộc giai đoạn IIB (theo phân loại UICC/AJCC 2002) [16].

Các kết quả trên khẳng định BN có XLKCH có nguy cơ di căn xa cao hơn so với BN không có XLKCH, cả khi kết hợp với di căn hạch cổ hay không. Khoảng cận hầu với sự tập trung của mạng lưới mao mạch đường như là nguyên nhân gây di căn xa nhiều hơn so với di căn hạch.

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

#### *1.5.2.1. Xạ trị đơn thuần*

Xạ trị đơn thuần là một sự lựa chọn đầu tiên cho UTVMH, đây là phương pháp chuẩn và truyền thống cho giai đoạn sớm (I,II). Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm, các tác giả đều nhận định XT mang lại một kết quả rất tốt cho UTVMH giai đoạn sớm, nhưng kết quả khác nhau theo mỗi phân nhóm và thất bại chính của XT là di căn xa, đặc biệt là ở giai đoạn II.

Tác giả Hong (2000) xạ trị đơn thuần cho bệnh nhân UTVMH giai đoạn II (UICC/AJCC 1997) có kết quả 5 năm STTB là 73% [31]. Cũng với giai đoạn II (UICC/AJCC 1997), Lee và cs (2005) xạ trị đơn thuần cho 5 năm STTB đạt 84% [40]. Tác giả Xiao và cs (2009) XT2D cho 362 BN UTVMH giai đoạn sớm (T1-T2N0-N1M0). 5 năm STTB cho cả nhóm là 85%; STTB của BN T1N0, T2N0, T1N1 là 96,6% ; 91,3% ; 85,8% ( $p>0,05$ ); 5 năm STTB của nhóm T2N1 chỉ đạt 73,1% và 5 năm sống thêm không di căn xa là 81,2 ( $p<0,05$ ). Tác giả kết luận: XT đơn thuần mang lại hiệu quả cho BN T1N0, T2N0, T1N1 nhưng xấu hơn ở giai đoạn T2N1. Lý do chính của thất bại là di căn xa [68].

Wong và cs (2010) điều trị cho 175 BN UTVMH (38 BN giai đoạn IIB-UICC/AJCC 2002) bằng IMRT có 3 năm STTB là 90,9%[66]. Tuy nhiên, Xu

(2011) XT2D cho các BN N1 thì 5 năm sống thêm không di căn xa chỉ là 81,5% [71]. Theo Lee và cs (2005), vì làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại vùng nên kỹ thuật IMRT đã làm tăng thêm 11% sống thêm không di căn xa 5 năm so với nhóm XT2D [40]. Nghiên cứu hồi cứu của Lee (2012) trên UTMH giai đoạn II, XT 3D hoặc IMRT không kết hợp HT có tỷ lệ sống thêm đặc hiệu là 95% [39].

Su và cs (2012) điều trị 198 ca UTMH giai đoạn sớm bằng IMRT (141 ca giai đoạn IIB-UICC/AJCC 2002). Kết quả: 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa lần lượt là 97,3%; 97,7% và 97,8%. 5 năm sống thêm không di căn xa theo các phân nhóm T1N0, T2N0, T1N1 và T2N1 là 100%; 98,8%; 100%; và 93,8% ( $p=0,125$ ). Số liệu trên cho thấy hiệu quả của IMRT đối với giai đoạn IIB và I là tương đương. Nhưng T2B và N1 vẫn là 2 yếu tố nguy cơ của di căn xa. Tỷ lệ thất bại ở nhóm này là 6% với di căn xa hoặc tái phát tại vùng chiếm 9% (12 BN) và 7 trong 12 BN tử vong [53].

Guo và cs (2016) nghiên cứu trên 311 BN UTMH giai đoạn II (IMRT hay IMRT+HT). Tác giả nhận định, IMRT cho kết quả điều trị hoàn hảo cho giai đoạn II. Tuy nhiên, các BN ở phân nhóm khác nhau sẽ có kết quả điều trị khác nhau. sống thêm không di căn xa là một thất bại chính, đặc biệt với phân nhóm T2N1 [25].

#### *1.5.2.2. Hoá xạ đồng thời*

Xu và cs (2011) nghiên cứu trên 392 BN UTMH T2N1M0 (HXĐT so với XT đơn thuần). Kết quả: 5 năm STTB và STKB cao hơn ở nhóm HXĐT mặc dù không có ý nghĩa thống kê (80,2% so với 76,6%;  $p=0,778$  và 70,5% so với 64,2%;  $p=0,413$ ). 5 năm sống thêm không tái phát cao hơn ở nhóm HXĐT (91,5% so với 77,3%;  $p=0,007$ ) [71].

Chen và cs (2011) cho thấy bệnh nhân UTMH giai đoạn II có tỷ lệ 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa ở nhóm HXĐT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm XT đơn thuần. Tỷ lệ

này lần lượt là: 94,5% so với 85,8%,  $p=0,007$ ; 87,9% so với 77,8%,  $p=0,017$ ; 94,8% so với 83,9%,  $p=0,007$ . Hóa xạ đồng thời cũng làm tăng tỷ lệ độc tính rõ ràng trên hệ tạo huyết và niêm mạc cũng như đường tiêu hóa nhưng ở mức độ chấp nhận được [15].

Cập nhật nghiên cứu MAC-NPC của Collaborative Group (MAC-NPC2) (2015) cho thấy kết quả hóa trị 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). Hiệu quả 5 năm STTB tương ứng với 3,6%. Kết quả nghiên cứu không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho giai đoạn sớm. Hơn nữa, việc bổ sung thêm HT không những làm gia tăng chi phí điều trị mà nó còn làm giảm sức nghe của BN [12].

Với các tiến bộ trong xạ trị, các số liệu gần đây cho thấy IMRT có thể cải thiện đáng kể kết quả điều trị và nâng cao chất lượng sống của BN UTVMH giai đoạn II so với XT 2D hay 3D . Đến thời điểm hiện tại đã có kết quả của một số nghiên cứu kết hợp hóa trị với IMRT trong điều trị UTVMH giai đoạn II.

Luo và cs (2014) báo cáo kết quả điều trị 69 BN UTVMH giai đoạn sớm (UICC/AJCC 2002) ở Trung Quốc, trong đó có 31 BN giai đoạn IIB. Tác giả thấy 3 năm STTB của BN HXĐT cao hơn so với IMRT đơn thuần (100 so với 81,4%,  $p=0,04$ ) và hóa xạ kết hợp là yếu tố tiên lượng đặc hiệu cho sống thêm không di căn xa, tỷ lệ kiểm soát tại vùng và STTB ( $p<0,05$ ) [45].

Tuy nhiên, trước đó Tham (2010) so sánh giữa XT đơn thuần bằng IMRT và HXĐT trên 109 BN giai đoạn IIB (UICC/AJCC 1997), tác giả không thấy có khác biệt rõ rệt về sống thêm. 3 năm sống thêm không di căn xa, STKB và STTB lần lượt là 94,9%; 91,1%; 96,2%. Tác giả thấy HXĐT với IMRT không thay đổi tỷ lệ kiểm soát tại vùng 3 năm, thời gian 3 năm sống thêm không di căn xa, STKB, và STTB. Hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu nhỏ ở nhóm HXĐT [60].

Kang và cs (2015) nghiên cứu trên 138 BN UTVMH giai đoạn II được XT (3D và IMRT) ở 12 bệnh viện của Hàn Quốc (XT đơn thuần, HTBTT+XT, HXĐT, HTBTT+HXĐT, HTBT). 5 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa, STTB là 86,2%; 85,5%; 88,2%. Yếu tố tiên lượng đặc hiệu cho sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng là HXĐT và giai đoạn N. Các tác giả kết luận, HXĐT cải thiện đáng kể 5 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng giai đoạn II [36].

Nghiên cứu của Guo (2016) với số lượng BN lớn hơn (311 BN), thời gian theo dõi dài hơn (57 tháng) cho kết quả tốt hơn với 5 năm STTB, sống thêm không di căn xa, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và STKB là 91,1%; 90,6%; 95,9% và 87,6%. Tác giả cũng kết luận việc kết hợp thêm hóa trị chỉ có ý nghĩa đối với sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (HR=0,263; 95% CI: 0,083-0,0839; p=0,024) [25].

Lu Ning Zhang và cs (2015) điều trị cho 661 BN UTVMH T1N1M0-T2N0-N1M0, T3N0M0 bằng IMRT kết hợp hóa trị đồng thời bằng Cisplatin hoặc không. Kết quả: IMRT đơn thuần đạt được kết quả tương tự với HXĐT về 4 năm STTB (p=0,379), sống thêm không di căn xa (p=0,169), sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (p=0,489) [74].

Fan Zhang (2015) nghiên cứu trên 440 BN UTVMH giai đoạn II và T3N0M0 xạ trị IMRT đơn thuần và HXĐT. Tác giả cũng không thấy có sự khác biệt về sống thêm giữa hai nhóm với tỷ lệ STTB: 98,2% so với 98,9%; p= 0,276. Ngoài ra, tác giả thấy có tăng đáng kể tỷ lệ độc tính cấp của HXĐT so với XT đơn thuần [73].

Một nghiên cứu khác về hiệu quả của HXĐT (IMRT) so với HXĐT + HTBT so với IMRT đơn thuần trên 162 BN UTVMH giai đoạn II của Chen (2016) cũng cho kết quả tương tự như 2 tác giả Zhang khi thấy HXĐT không cải thiện sống thêm so với IMRT đơn thuần mà còn làm tăng đáng kể các độc

tính. 5 năm STTB của HXĐT, HXĐT+HTBT, XT đơn thuần lần lượt là: STTB (93,9%; 95,0%; 95,2%;  $p=0,937$ ) [14].

Hay như Pan và cs (2017) cũng nhận xét tương tự khi so sánh giữa XT đơn thuần (2D và IMRT) với HXĐT và HXĐT+HTBT trên BN giai đoạn II. Không có khác biệt về 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không di căn xa: 95,9%; 92,2%; 96,3% ( $p=0,867$ ); 98,9%; 96,1%; 96,2% ( $p=0,963$ ) và 98,7%; 94,8%; 98,1% ( $p=0,328$ ). Tác giả chú ý BN xạ IMRT có tỷ lệ độc tính cấp và mạn thấp hơn[48],[50].

Phân tích tổng hợp đầu tiên về HXĐT trên 2.138 ca UTVMH giai đoạn II của Xu (2017) về XT và HXĐT cho thấy sự khác biệt về STTB (HR=0,67; 95% CI=0,45-0,98;  $p=0,04$ ) và sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (HR=0,61; 95% CI:0,46-0,80;  $p=0,0003$ ). Bệnh nhân HXĐT có tỷ lệ độc tính cao hơn hẳn so với nhóm XT. HXĐT và IMRT đơn thuần có kết quả tương tự về STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng cũng như sống thêm không di căn xa [69].

Về cơ bản, các tác giả trên đều cho thấy, IMRT đơn thuần, cùng với việc làm giảm tỷ lệ tác dụng phụ, đã mang lại một kết quả điều trị tương tự với HXĐT cho BN UTVMH giai đoạn IIB.

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

Mặc dù NCCN khuyến nghị điều trị HXĐT ± HTBT cho BN UTVMH giai đoạn IIB, nhưng chưa có hướng dẫn về việc lựa chọn phương thức nào phù hợp nhất, Cisplatin hàng tuần hay mỗi 3 tuần. Hiện chưa có nhiều các nghiên cứu so sánh hiệu quả của hai phương thức kết hợp này trên BN UTVMH giai đoạn IIB.

Cisplatin mỗi 3 tuần đã được một số các nghiên cứu đánh giá [11],[13], [15],[54]. Sự phù hợp hơn của Cisplatin hàng tuần đã được một số các tác giả nghiên cứu [37],[34]. Tác giả Kim (2008) so sánh hai phương thức HT kết



hợp với XT 2D trên BN giai đoạn II-IVB thấy rằng Cisplatin hàng tuần phù hợp hơn do làm giảm quá trình ngừng XT và giảm các độc tính [37].

Còn theo tác giả Tao và cs (2014), không thấy sự khác biệt giữa Cisplatin hàng tuần và 3 tuần cho giai đoạn II-IV điều trị với IMRT, tuy nhiên trong nghiên cứu phần lớn là giai đoạn III-IV, chỉ có 40 BN giai đoạn II [57].

Lee và cs (2016) có thử nghiệm pha II, so sánh hai phương thức trên 109 BN giai đoạn II-IVB (giai đoạn II là 28,3%). Tác giả thấy mặc dù khác biệt không có ý nghĩa nhưng phác đồ Cisplatin hàng tuần cải thiện chất lượng cuộc sống và tương đương so với phác đồ 3 tuần về hiệu quả và độc tính [42].

Nghiên cứu gần đây của Su và cs (2016) kết hợp HT đồng thời với IMRT trên 249 BN giai đoạn II, cho thấy HXĐT cho kết quả tương tự với XT đơn thuần, đối với nhóm điều trị bằng Cisplatin 3 tuần có cải thiện 5 năm STTB và sống thêm không di căn xa, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê [54].

Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy vẫn có tranh cãi giữa việc lựa chọn phương thức kết hợp đồng thời nào dựa trên Cisplatin sẽ có ưu thế hơn trên BN UTVMH giai đoạn II. Vì vậy vẫn cần các nghiên cứu với số lượng BN lớn, đa trung tâm để tìm phương thức thật sự ưu việt.

## **1.6. Hoá chất sử dụng trong nghiên cứu**

- Cisplatin

- Tên khoa học: Diammin-dichloro-platinum

- Dạng thuốc: Lọ tiêm 1mg/ ml x10ml x 1 lọ hoặc 50ml x1 lọ

- Chuyển hóa: Sau khi thuốc tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố nhanh vào các mô, nhiều nhất là ở thận, gan, ruột già và ruột non. Thuốc khuếch tán vào hệ thần kinh trung ương rất ít. Phần lớn thuốc gắn vào protein huyết thanh. Thời gian bán hủy trong huyết tương theo 2 pha: pha 1 có  $T_{1/2} = 25-49$  phút, pha 2 có  $T_{1/2} = 58-73$  giờ. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận.

- Cơ chế tác dụng: Thuốc chống ung thư do kìm tế bào. Tính chất hóa sinh rất giống các chất alkyl hóa, có tác dụng chọn lọc trên phân tử DNA.

- Tương tác: Do hợp đồng tác dụng gây độc với thận và tai, không được phối hợp với các aminoside. Nếu có nhôm thuốc sẽ kết tủa và mất hoạt tính.

- Tai biến và độc tính:

+ Độc tính trên thận có liên quan với liều.

+ Tác dụng phụ gây độc lên thính lực, có thể giảm nghe hoặc mất nghe.

+ Do thuốc ức chế tủy xương nên dẫn đến giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu, tăng dần đến tuần thứ 3, nhưng từ tuần thứ 5, 6 lại phục hồi trở lại.

+ Buồn nôn và nôn xảy ra gần như ở tất cả các BN sau khi truyền hóa chất 1-4 giờ.

+ Bệnh thần kinh ngoại vi như mất cảm giác, kém nhạy cảm xảy ra khi dùng lâu 4-7 tháng.

+ Các phản ứng quá mẫn có thể thấy ngay sau khi tiêm thuốc như: phù mắt, khó thở, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp.

+ Rối loạn nhịp tim, chán ăn, tăng men gan.

- Chú ý: để giảm nguy cơ có suy thận, cần giữ lợi niệu 3 lít trong 24 giờ. Nếu có nôn thì phải tăng lượng dịch truyền NaCl 0,9%, có thể dùng thêm manitol hoặc furosemide.

- Chống chỉ định:

+ Tuyệt đối: Dị ứng với Cisplatin hoặc các thuốc có platin. Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

+ Tương đối: Có tổn thương chức năng thận (nguyên tắc nếu creatinin gấp 2 lần bình thường thì không dùng Cisplatin), có tổn thương thính giác.

- Bảo quản: Lọ thuốc kín để tủ lạnh 2-8<sup>0</sup>C và tránh ánh sáng. Sau khi đã pha thành dung dịch không để trong tủ lạnh vì Cisplatin sẽ kết tinh trở lại. Ở nhiệt độ phòng chỉ để được 1 giờ, nếu tránh ánh sáng tốt có thể để được 8 giờ.

- Quá liều: Khi dùng quá liều, phải theo dõi chặt chẽ các chức năng thận, thính giác, công thức máu. Nếu nguy hiểm cần phải thẩm tách máu để tránh thuốc quá liều vào nhu mô thận [35].

## **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu là 62 BN được chẩn đoán UTVMH giai đoạn IIB theo UICC/AJCC 2002 điều trị hóa xạ đồng thời bằng phác đồ 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;
- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học tại u hoặc hạch cổ;
- Chẩn đoán UTVMH giai đoạn IIB theo phân loại của UICC/AJCC 2002
- Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị lần đầu;
- Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu 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**

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không phải lý do chuyên môn;
- Các bệnh nhân 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

Cỡ mẫu tính toán lý thuyết được tính theo công thức sau :

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{e^2}$$

Trong đó:

- n: số bệnh nhân tối thiểu cần được nghiên cứu để đảm bảo số liệu có đủ độ tin cậy;
- Z =1,96 (giá trị thu được từ bảng Z ứng với  $\alpha = 0,05$ );
- p: tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ tham khảo của tác giả trước. Theo tác giả Xu là 0,82 [71] và theo tác giả Chen là 0,94 [15]. Chúng tôi chọn mức giữa hai tỷ lệ này là 0,88;
- e = 0,1 (sai số tối thiểu cho phép);
- $\alpha$  : mức ý nghĩa thống kê = 0,05.

Áp dụng công thức trên tính được cỡ mẫu là 41. Tổng số bệnh nhân tuyển chọn vào nghiên cứu 62 bệnh nhân.

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

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2016 đến tháng 12/2017.
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

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

#### 2.2.4.1. Quy trình khám và chẩn đoán

Các BN UTVMH, sau khi vào viện được thăm khám và điền thông tin vào bệnh án nghiên cứu theo trình tự sau:

- \* Lâm sàng:
  - Hành chính: tuổi, giới, nghề nghiệp
  - Hỏi bệnh:

- + Lý do vào viện, thời gian xuất hiện triệu chứng bệnh;
- + Các triệu chứng cơ năng: đau đầu, ù tai, ngạt tắc mũi, chảy máu mũi, nổi hạch cổ.
- Khám thực thể:
  - + Khám vòm mũi họng bằng nội soi VMH: đánh giá tổn thương tại vòm họng, mức độ xâm lấn ra tổ chức xung quanh.
  - + Khám hệ thống hạch cổ: khám hệ thống hạch cổ hai bên, xác định vị trí, số lượng, mật độ, đo kích thước hạch bằng compa.
  - + Khám toàn thân khác: đánh giá sức khỏe chung của người bệnh và tình trạng lan tràn của bệnh, phát hiện các bệnh phối hợp. Đánh giá toàn trạng theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).
- \* Cận lâm sàng:
  - Xét nghiệm huyết học 1 tuần/lần:
    - + Công thức máu: Định lượng huyết sắc tố, số lượng hồng cầu, bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho, số lượng tiểu cầu.
    - + Sinh hóa máu: định lượng Ure, Creatinin, AST, ALT
  - Xét nghiệm mô bệnh học qua sinh thiết u hoặc sinh thiết hạch
  - Chụp CT Scanner hoặc MRI sọ mặt đánh giá sự xâm lấn của tổn thương. Chụp CT sin giúp lập kế hoạch điều xạ trị.
  - Siêu âm ổ bụng: đánh giá tổn thương các tạng, hạch ổ bụng.
  - Chụp XQ tim phổi: phát hiện tổn thương di căn phổi. Nếu nghi ngờ có di căn phổi làm thêm CT Scanner lồng ngực.
  - Xạ hình xương: phát hiện tổn thương di căn xương
  - Điện tâm đồ

\* Chẩn đoán xác định: dựa vào các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng (xác định chẩn đoán bằng mô bệnh học tại u hoặc hạch cổ).

\* Chẩn đoán TNM và phân loại giai đoạn bệnh theo UICC/AJCC 2002

#### 2.2.4.2. Quy trình điều trị

Bệnh nhân sẽ được kết hợp hóa xạ trị theo phác đồ sau:

Tuần	1	2	3	4	5	6	7
Xạ trị	■	■	■	■	■	■	■
Cisplatin 30mg/m <sup>2</sup> /tuần	↑	↑	↑	↑	↑	↑	

- Xạ trị ngoài bằng máy xạ trị gia tốc Varian chùm tia photon với mức năng lượng 6 và 15MV.

- Kỹ thuật xạ trị: xạ trị 3 chiều theo hình dạng khối u.

- Quy trình xạ trị:

+ Tiến hành làm thiết bị cố định đầu-cổ bệnh nhân bằng mặt nạ nhiệt.

+ Chụp CT mô phỏng.

+ Chuyển số liệu sang hệ thống lập kế hoạch điều trị, xác định các thể tích cần tia, các tổ chức lành xung quanh, các cơ quan nhạy cảm cần bảo vệ.

+ Lựa chọn kế hoạch điều trị tối ưu và chuyển kế hoạch sang phòng điều khiển.

+ Tiến hành xạ trị: sử dụng kỹ thuật 3 trường chiếu.

✓ Giai đoạn I: sử dụng 3 trường chiếu gồm 2 trường chiếu bên (bao trùm toàn bộ u nguyên phát và hạch cổ cao), 1 trường chiếu vào hệ hạch cổ thấp.

- ✓ Giai đoạn II: thu nhỏ trường chiếu tránh tủy sau 40-46 Gy (bao gồm 3 trường chiếu như trên), nâng liều lên đến 66-70Gy.
- ✓ Tổng liều xạ trị tại u và hạch nguyên phát: vào khối 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.
- ✓ Xạ trị đủ liều là khi bệnh nhân nhận đủ liều 66-70Gy tại u và hạch.

+ Tiêu chuẩn dừng xạ trị:

- ✓ Độ 4: Độc tính trên huyết học, viêm niêm mạc, viêm da do tia.
- ✓ Độ  $\geq 3$ : Độc tính ngoài huyết học trừ viêm niêm mạc và viêm da.
- ✓ Chỉ số toàn trạng: PS  $>3$ .
- ✓ Xạ trị tiếp tục khi độc tính trên huyết học và ngoài huyết học hồi phục về độ 2.

- Hóa trị: Cisplatin  $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$  x 6 tuần.

- ✓ Bệnh nhân được truyền dịch đầy đủ, tổng cộng  $>1500$  ml dung dịch NaCl 9‰. Bệnh nhân được dùng Ondansetron và Dexamethasone trước, sau truyền hóa chất để dự phòng nôn và dị ứng thuốc. Có thể sử dụng thuốc hỗ trợ nâng bạch cầu khi độc tính hạ bạch cầu xuất hiện.
- ✓ Hóa trị đủ liều là khi bệnh nhân nhận đủ 6 tuần hóa chất với liều lượng nêu trên.

+ Tiêu chuẩn dừng điều trị hóa chất:

- ✓ Độc tính trên huyết học độ  $\geq 2$ ;
- ✓ Sốt  $>38^\circ\text{C}$ ;
- ✓ PS  $> 2$ ;
- ✓ Độc tính ngoài huyết học độ 3;
- ✓ Creatinin huyết thanh  $>130 \mu\text{mol}/\text{l}$ ;
- ✓ Hóa trị sẽ tiếp tục khi độc tính trên huyết học và ngoài huyết học hồi phục về độ 1.

### 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:

- Theo dõi 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 của XT;

+ Đánh giá chất lượng cuộc sống, tình trạng sức khỏe chung của BN;

+ Đánh giá về kết quả sống thêm của BN.

- Nội dung khám theo dõi định kỳ gồm:

+ Khám đánh giá toàn trạng, nội soi tai mũi họng, khám vùng đầu cổ tìm hạch tái phát.

+ Chụp XQ phổi, siêu âm ổ bụng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận.

+ Chụp CT hoặc MRI vùng vòm mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu, mỗi năm 1 lần trong những năm tiếp theo.

+ Sinh thiết: Sinh thiết vòm khi có tổn thương nghi ngờ tái phát tại



vòm, sinh thiết hạch khi phát hiện hạch cổ có mật độ chắc tồn tại trên 4 tuần.

## **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 như: tuổi, giới
- Chỉ số PS
- Triệu chứng cơ năng: đau đầu, ngạt mũi, ù tai, chảy máu mũi, nổi hạch cổ.
- Đặc điểm tổn thương của u: đặc điểm đại thể của u
- Đặc điểm tổn thương của hạch: vị trí, mật độ, kích thước
- Phân nhóm giai đoạn: T1N1, T2AN1, T2BN0, T2BN1
- Mô bệnh học: 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:
  - + Thời điểm đánh giá: sau kết thúc điều trị 2-3 tháng.
  - + Cách đánh giá:
    - ✓ Đáp ứng tại u: dựa vào thăm khám lâm sàng (nội soi VMH), các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (CT Scanner hoặc MRI).
    - ✓ Đáp ứng tại hạch: dựa vào khám lâm sàng, đo kích thước hạch bằng compa, siêu âm hệ hạch cổ.
  - Phân độ đáp ứng: Đánh giá mức độ đáp ứng theo tiêu chuẩn phân độ đáp ứng RECIST của tác giả Therasse và cs năm 2000[61].

**Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST 2000**  
**(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)**

<b>Độ đáp ứng</b>	<b>RECIST</b>
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Tồn thương tan hoàn toàn kéo dài ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tồn thương mới
Đáp ứng một phần (PR)	Tồn thương giảm >30% kích thước và không xuất hiện tồn thương mới trong ít nhất 4 tuần
Không đáp ứng (SD)	Kích thước tồn thương giảm <30% hoặc tăng lên <20%
Bệnh tiến triển (PD)	Kích thước tồn thương tăng >20% hoặc xuất hiện tồn thương mới

Đáp ứng toàn bộ (ĐUTB) = Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần.

- Kết quả về sống thêm:

+ Theo dõi sống thêm bằng cách gửi thư, điện thoại để lấy thông tin sống hay chết của người bệnh ở thời điểm dừng nghiên cứu.

+ Xác định thời gian sống thêm trung bình, tỷ lệ sống thêm không bệnh và toàn bộ tại thời điểm 1, 2, 3 năm theo phương pháp Kaplan Meier.

+ Sống thêm toàn bộ: được tính từ thời điểm bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi cuối cùng hoặc đến khi BN tử vong.

+ Sống thêm không bệnh: được định nghĩa là tại thời điểm khám cuối, hay có tin tức cuối, BN còn sống và không có thất bại điều trị (không có tái phát, di căn). Sống thêm không bệnh chỉ được tính ở các BN có đáp ứng điều trị hoàn toàn.

- 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

Đánh giá tác dụng phụ bằng đánh giá mức độ độc tính của hóa chất, xạ trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

- Độc tính cấp:

+ Thời điểm đánh giá: sau mỗi tuần điều trị.

+ Độc tính trên huyết học: thiếu máu, hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu.

+ Độc tính cấp ngoài huyết học: độc tính trên gan, thận, nôn, viêm niêm mạc, viêm da.

+ Phân độ độc tính dựa theo CTCAE 2010 [33].

**Bảng 2.2. Phân độ độc tính trên huyết học, gan, thận**

Tổ chức bị độc tính	Độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (G/l)	$\geq 4,0$	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	$< 1,0$
Tiểu cầu G/l	$> 150$	75 - 149	50 - 74,9	25 - 49,9	$< 25$
Hemoglobin (g/l)	$\geq 12$	9,5 - 11,9	7,5 - 9,4	5 - 7,4	$< 5$
Bạch cầu đa nhân trung tính (G/l)	$\geq 2,0$	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	$< 0,5$
ALT/AST	$\leq 1,25$ lần bt	1,26 - 2,5 lần bt	2,6 - 5 lần bt	5,1 - 10 lần bt	$> 10$ lần bt
Creatinin	$\leq 1,25$ lần bt	1,26 - 2,5 lần bt	2,6 - 5 lần bt	5,1 - 10 lần bt	$> 10$ lần bt
Urea	$\leq 1,25$ lần bt	1,26 - 2,5 lần bt	2,6 - 5 lần bt	5,1 - 10 lần bt	$> 10$ lần bt

(bt: bình thường)

**Bảng 2.3. Phân độ độc tính ngoài huyết học**

Triệu chứng	Độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
<b>Nôn</b>	Không	1 lần/24h	2-5 lần/24h	6-10 lần/24h	>10 lần/24h hoặc cần nuôi ngoài đường tiêu hóa
<b>Viêm miệng</b>	Không	Ban trợt đau hoặc loét nhẹ	Nổi ban đau hoặc loét, có thể ăn được	Nổi ban đau phù nề, không thể ăn được	Đòi hỏi nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa hoặc nâng đỡ toàn diện
<b>Viêm da</b>	Không	Ban đỏ	Bong da khô, phỏng da, ngứa	Phồng da chảy mủ, loét	Viêm da tróc, hoại tử cần can thiệp của phẫu thuật

- Biến chứng muộn:

+ Các biến chứng: khô miệng, xơ hóa da, khít hàm.

+ Thời điểm đánh giá: sau khi kết thúc điều trị 1 năm

+ Tiêu chí: theo hệ thống phân loại biến chứng mạn do xạ trị của RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

**Bảng 2.4. Biến chứng xạ mạn theo RTOG  
(Radiation Therapy Oncology Group)**

<b>Cơ quan</b>	<b>Độc tính</b>				
	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<b>Xơ hóa da</b>	Bình thường	Không triệu chứng	Xơ hóa nhẹ (da còn độ đàn hồi)	Xơ hóa trung bình (da mất độ đàn hồi)	Xơ hóa nặng (da dày cứng, ảnh hưởng cử động của vùng cổ)
<b>Khô miệng</b>	Bình thường	Khô miệng nhẹ, còn cảm giác	Khô miệng mức độ vừa, giảm cảm giác	Khô miệng hoàn toàn, mất cảm giác	Xơ hóa
<b>Khít hàm</b>	Bình thường	Giới hạn ít	Ăn khó, khoảng cách 02 cung răng 1-2cm.	Ăn rất khó, khoảng cách 02 cung răng 0,5-1cm	Ăn uống qua đường miệng không được khoảng cách 02 cung răng <0,5cm

- Chất lượng cuộc sống:

+ Ghi nhận một số chỉ số về chất lượng cuộc sống (CLCS) theo bảng câu hỏi tự điền QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) để đánh giá CLCS nói chung và QLQ-H&N35 (Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module 35) cho đánh giá CLCS của bệnh nhân ung thư đầu cổ.

+ Bảng câu hỏi theo QLQ C30 bao gồm 5 câu hỏi về chức năng (chức năng hoạt động, chức năng làm việc, chức năng cảm xúc, chức năng nhận thức và chức năng xã hội), 3 câu hỏi về triệu chứng phức (mệt mỏi, nôn và buồn nôn, đau) và 6 câu hỏi về các triệu chứng đơn (khó thở, mất ngủ, chán ăn, táo bón, tiêu chảy, vấn đề tài chính).

+ Bảng câu hỏi về QLQ H&N35 gồm 7 câu hỏi về triệu chứng phức (đau miệng, khó nuốt, vấn đề vị giác và khứu giác, lời nói, ăn nơi công cộng, giao tiếp nơi công cộng, giảm sinh hoạt tình dục) và 11 câu hỏi triệu chứng đơn (vấn đề răng, há miệng, khô miệng, nước bọt quá nhiều, ho, cảm giác ồm, dùng thuốc giảm đau, dinh dưỡng bổ sung, ăn qua sonde, giảm cân và tăng cân). Bảng câu hỏi được gửi kèm trong thư lấy thông tin về sống thêm. Sau khi hoàn tất các câu hỏi, có kiểm tra độ tin cậy qua khám lâm sàng và/hoặc phỏng vấn trực tiếp.

+ Phân tích bộ câu hỏi thực hiện theo hướng dẫn của EORTC.

+ Dữ liệu của QLQ C30 được thể hiện là con số từ 1–100, áp dụng theo công thức của EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> edition) 2001. Đối với chất lượng cuộc sống tổng thể và 5 thước đo chức năng với điểm số tốt nhất là 100, cho các thước đo triệu chứng điểm số tốt nhất là 0. Các dữ liệu QLQ H&N35 được thể hiện đại diện bởi thước đo triệu chứng H&N và cũng phân độ giống QLQ C30 [21].

#### **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 toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh, sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan- Meier.
- Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học:

+ So sánh kết quả của các biến định tính bằng thuật toán kiểm định  $\chi^2$ , các trường hợp giá trị lý thuyết nhỏ dùng test  $\chi^2$  với hiệu chỉnh Fisher.

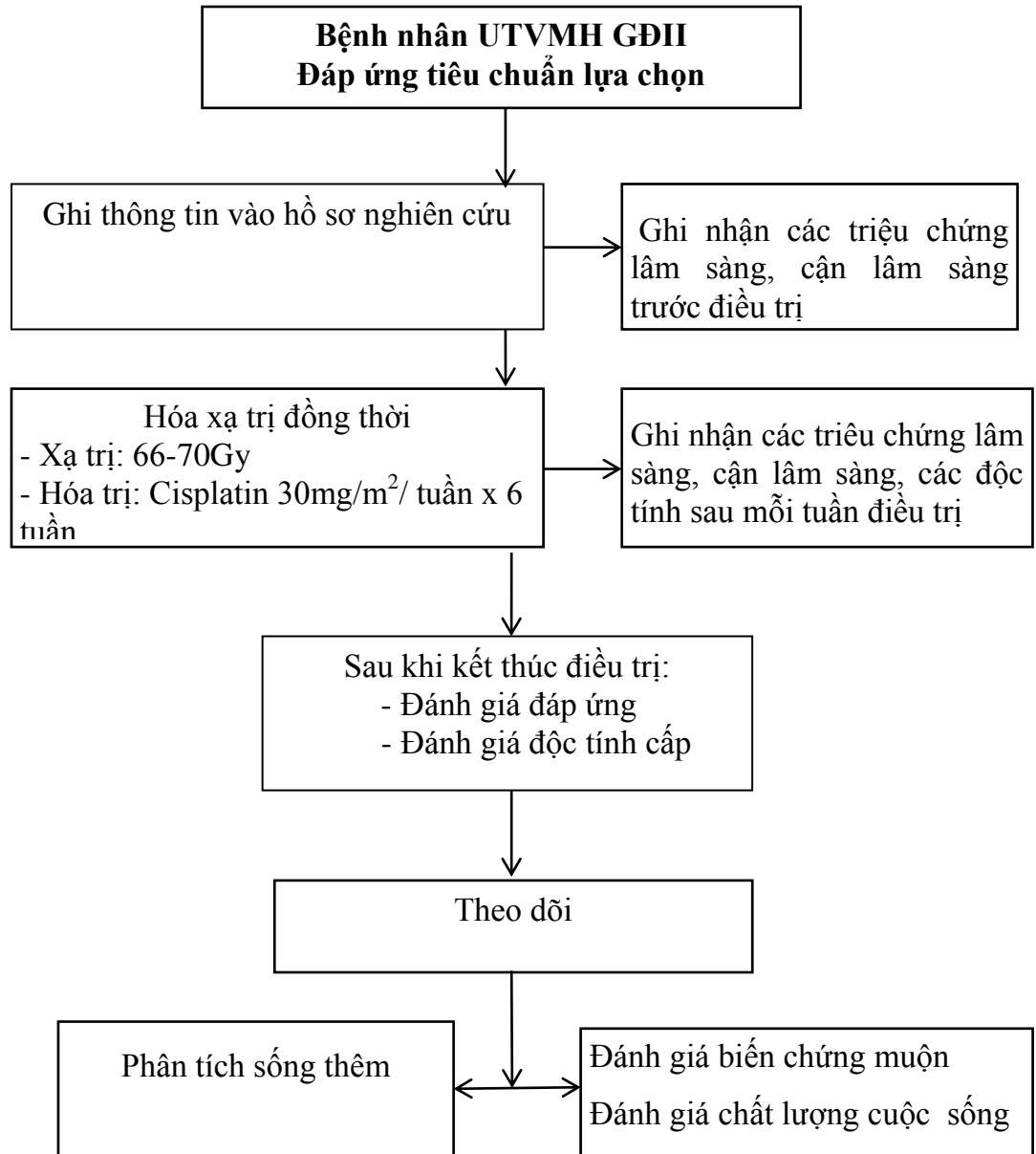
+ Sử dụng phương pháp kiểm định Log- rank test (trong phân tích đơn biến) và mô hình hồi qui Cox (trong phân tích đa biến) nhằm khảo sát các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không ệnh với khoảng tin cậy 95% ( $p < 0,05$ ).

- Thu thập thông tin về chất lượng cuộc sống qua hai bộ câu hỏi theo hướng dẫn của EORTC QLQ C30 và QLQ H&N35. Phân tích bộ câu hỏi thực hiện theo hướng dẫn của EORTC.

## **2.5. Đạo đức nghiên cứu**

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

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU





## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

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

**Nhận xét:**

- Tuổi trung bình 47,7 ( $46,9 \pm 10,5$ ).
- Nam gặp nhiều hơn nữ, 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, triệu chứng nổi hạch cổ gặp nhiều nhất, 56/62 bệnh nhân, chiếm 90,3%. Tiếp theo là các triệu chứng đau đầu, ù tai, ngạt tắc mũi.
- Trong số 62 BN có 56 BN có nổi hạch cổ (90,4%). Phần lớn hạch gặp ở vị trí nhóm 2 (87,5%).
- Phần lớn bệnh nhân có hạch < 3cm, chiếm 89,3%.
- 45,2% BN có xâm lấn khoảng cận hầu (T2B)
- Phân nhóm T2AN1 gặp nhiều nhất (45,2%), phân nhóm T2BN1 chiếm 35,6%.
- Hầu hết BN có thể mô bệnh học là loại ung thư biểu mô không biệt hóa: 60/62 BN, chiếm 96,7%.
- Trước điều trị chỉ số PS chủ yếu là 1 (67,7%).

### 3.2. Kết quả điều trị

**Bảng 3.2. Chỉ số PS sau điều trị**

Chỉ số PS	Sau điều trị	
	Số lượng	Tỷ lệ %
0	0	0
1	46	<b>74,2</b>
2	16	25,8
<b>Tổng số</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Trước điều trị chỉ số PS chủ yếu là 1 (67,7%). Sau điều trị chỉ số này của BN chủ yếu là 1 (74,2%).

#### 3.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị

**Bảng 3.3. Tuân thủ điều trị**

Thực hiện liệu trình	Đủ liệu dự kiến	
	Số lượng (62)	Tỷ lệ %
<b>Xạ trị</b>	60/62	<b>96,7</b>
6 tuần	53/62	<b>85,5</b>
<b>Hóa trị</b>	9/62	14,5
< 5 tuần	0	0

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

**Bảng 3.4. 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
<b>Tổng số</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Các BN đều có trì hoãn điều trị, trong đó trì hoãn từ 1 - ≤2 tuần hay gặp nhất (40,3%), có 13 BN (20,9%) hoãn điều trị trên 2 tuần.

### 3.2.2. Đáp ứng sau điều trị

**Bảng 3.5. Đáp ứng sau điều trị tại u**

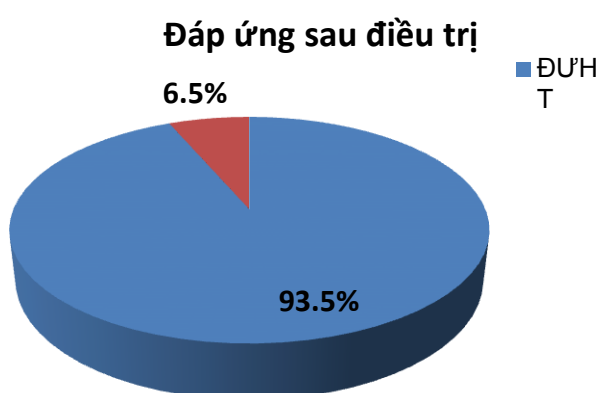
Đáp ứng		Số lượng	Tỷ lệ %
<b>Đáp ứng thực thể tại u</b>	Hoàn toàn	60	<b>96,8</b>
	Một phần	2	3,2
<b>Tổng số</b>		62	100

**Nhận xét:** Trong 62 BN nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) tại u đạt 96,8%. ĐUHT tại hạch đạt 94,6%.

**Bảng 3.6. Đáp ứng sau điều trị tại hạch**

Đáp ứng		Số lượng	Tỷ lệ %
<b>Đáp ứng thực thể tại hạch</b>	Hoàn toàn	53	<b>94,6</b>
	Một phần	3	5,4
<b>Tổng số</b>		56	100

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) tại hạch đạt 94,6%.



### **Biểu đồ 3.1. Mức độ đáp ứng chung sau điều trị tại u và hạch**

**Nhận xét:** Tính chung, 100% BN có đáp ứng, trong đó đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) là 93,5% và đáp ứng một phần là 6,5%.

### 3.2.3. Thời gian sống thêm

#### 3.2.3.1. Sống thêm toàn bộ

**Bảng 3.7. 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:** Trong số 62 BN nghiên cứu, có 4 BN không đạt ĐUHT có chỉ định điều trị hóa trị hỗ trợ, trong đó có 2 BN đồng ý và 02 BN từ chối điều trị hỗ trợ. Với thời gian theo dõi trung bình là  $25,4 \pm 7,7$  tháng, dài nhất là 40 tháng, ngắn nhất là 12 tháng, đến thời điểm dừng nghiên cứu chúng tôi có 56/62 BN còn sống, 6 BN tử vong. Phần lớn BN tử vong trong 2 năm đầu.

**Bảng 3.8. Nguyên nhân tử vong**

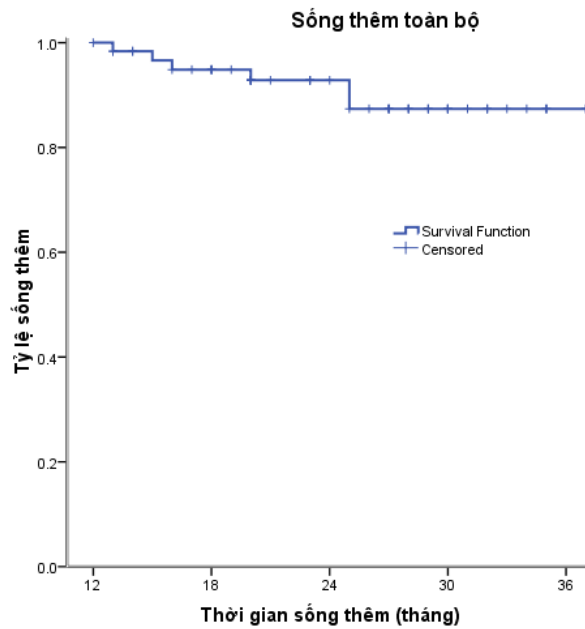
Nguyên nhân tử vong	Số lượng	Tỷ lệ %
Bệnh tái phát/di căn	6	100
Nguyên nhân khác	0	0

**Nhận xét:** 100% BN tử vong do bệnh tái phát, không phải do nguyên nhân khác. Trong đó: 1 BN di căn xương, 2 BN di căn phổi, 3 BN tái phát tại chỗ.

**Bảng 3.9. Sống thêm toàn bộ**

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

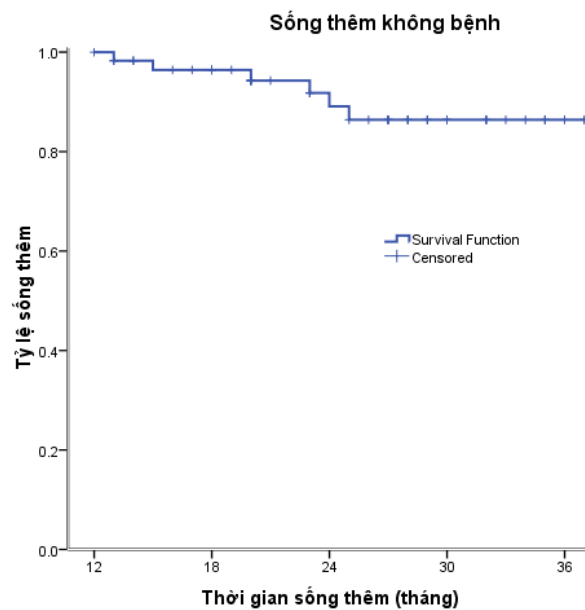
**Nhận xét:** Đến thời điểm dừng nghiên cứu có 6 BN tử vong. Thời gian sống thêm ước tính trung bình là 37,5 tháng. Phần lớn BN tử vong trong 2 năm đầu.



**Biểu đồ 3.2. 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%.

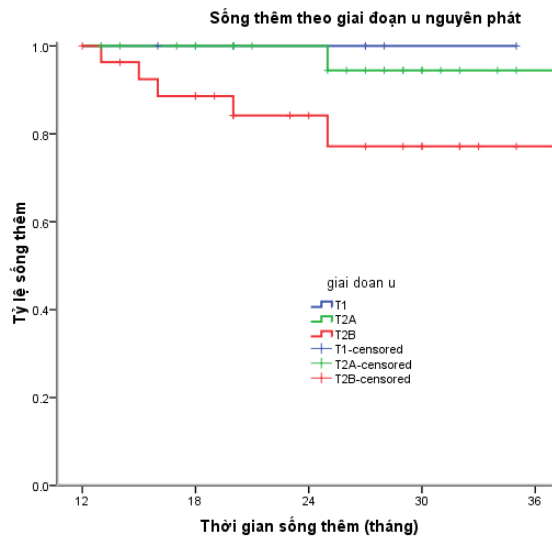
### 3.2.3.2. Sống thêm không bệnh



**Biểu đồ 3.3. Sống thêm không bệnh**

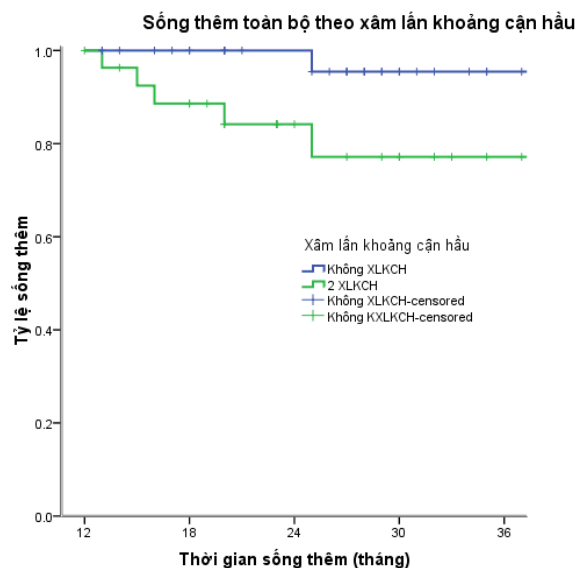
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1,2,3 năm là 100%, 93,8%, 86,0%.

### 3.2.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ



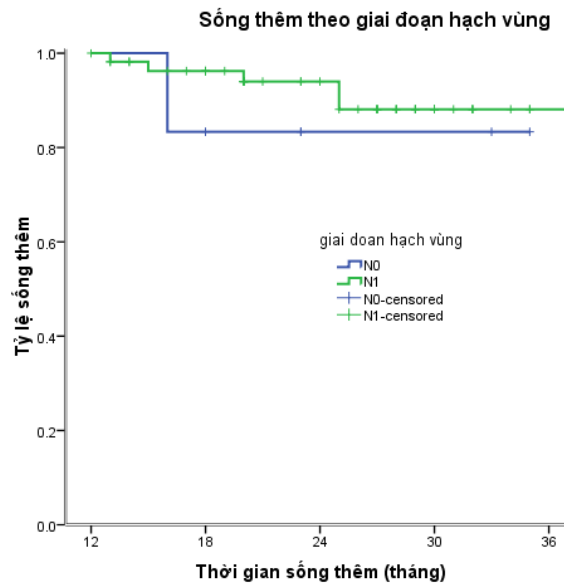
#### Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn u nguyên phát

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



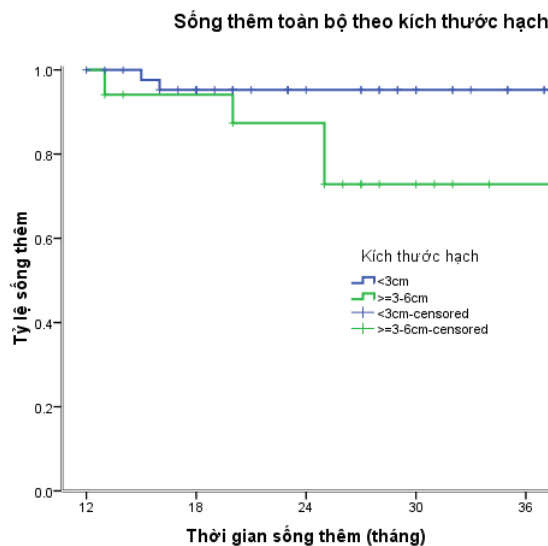
#### Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ theo xâm lấn khoảng cận hầu

**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 XLKCH là 95,7% ( $p=0,047$ ).



**Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch vùng**

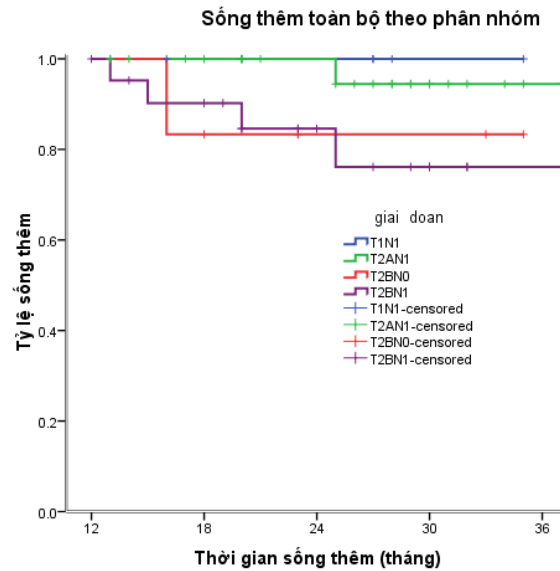
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch vùng: N0: 83,3%, N1: 89,2%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,570$ .



**Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch**

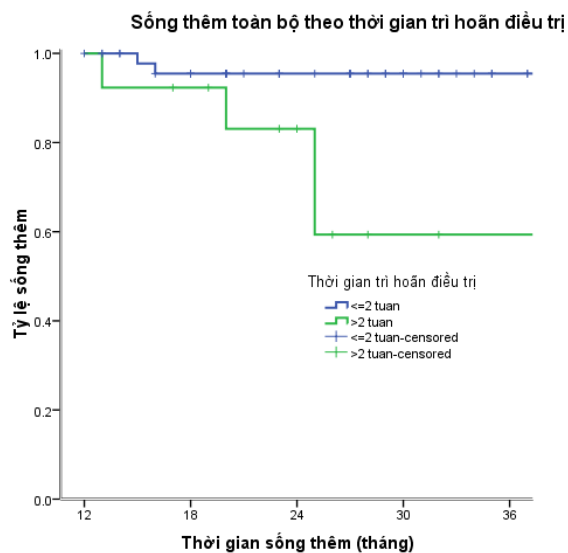
**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ ở nhóm có kích thước hạch <3 cm cao hơn nhóm có kích thước hạch  $\geq 3-6$  cm có ý nghĩa: 95,6% so với 72,8% ( $p=0,032$ ).





**Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo phân nhóm**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo phân nhóm: T1N1:100%; T2AN1: 95,5%; T2BN0: 83,3%; T2BN1:80,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,251$ .



**Biểu đồ 3.9. 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  $p=0,006$ .

### 3.2.3.4. Một số yếu tố tiên lượng độc lập đối với thời gian sống thêm

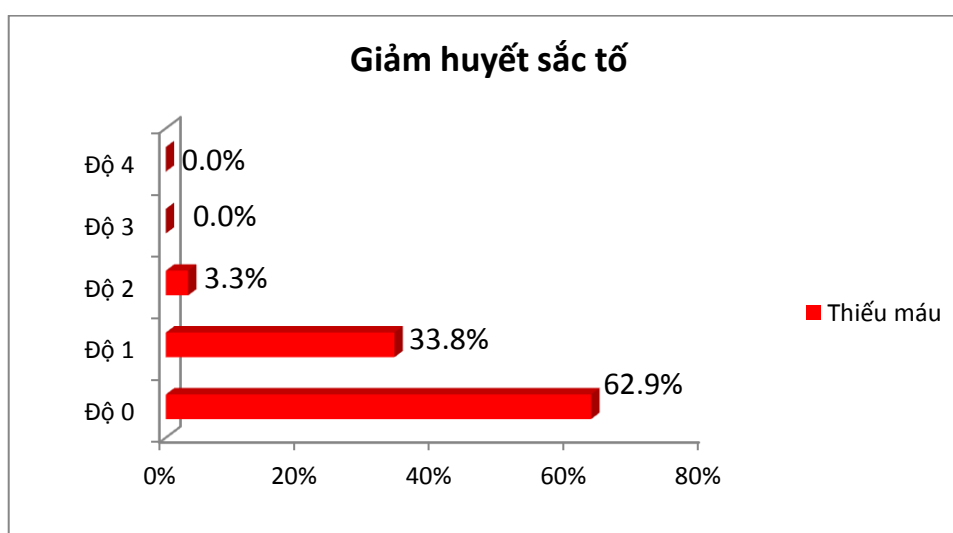
**Bảng 3.10. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm**

Biến số		HR	p	95% CI
Xâm lấn khoảng cận hầu	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:** Trong ba yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến sống thêm toàn bộ, yếu tố kích thước hạch và xâm lấn khoảng cận hầu có giá trị tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm.

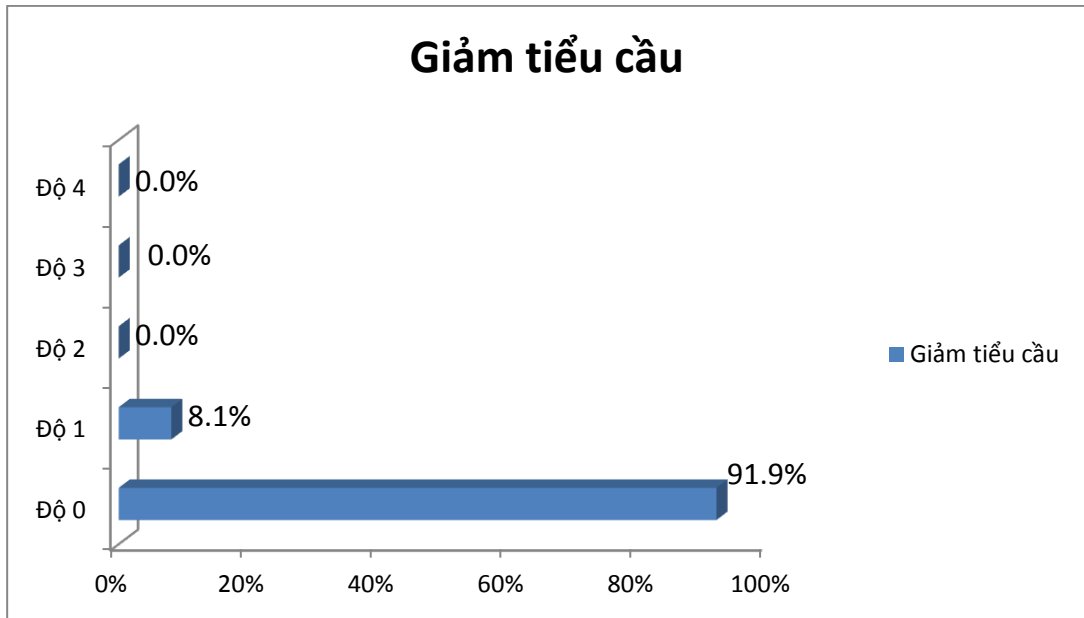
## 3.3. Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ

### 3.3.1. Độc tính cấp



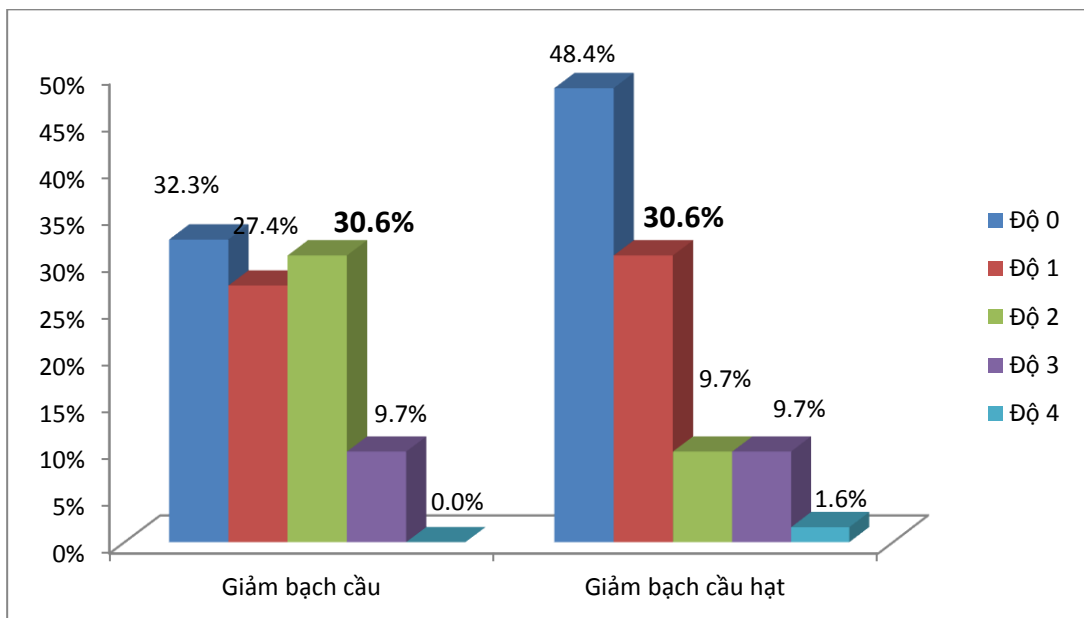
**Biểu đồ 3.10. Độc tính trên dòng hồng cầu**

**Nhận xét:** Giảm huyết sắc tố gặp ở 37,1%, trong đó chủ yếu gặp thiếu máu độ 1 (33,8%).



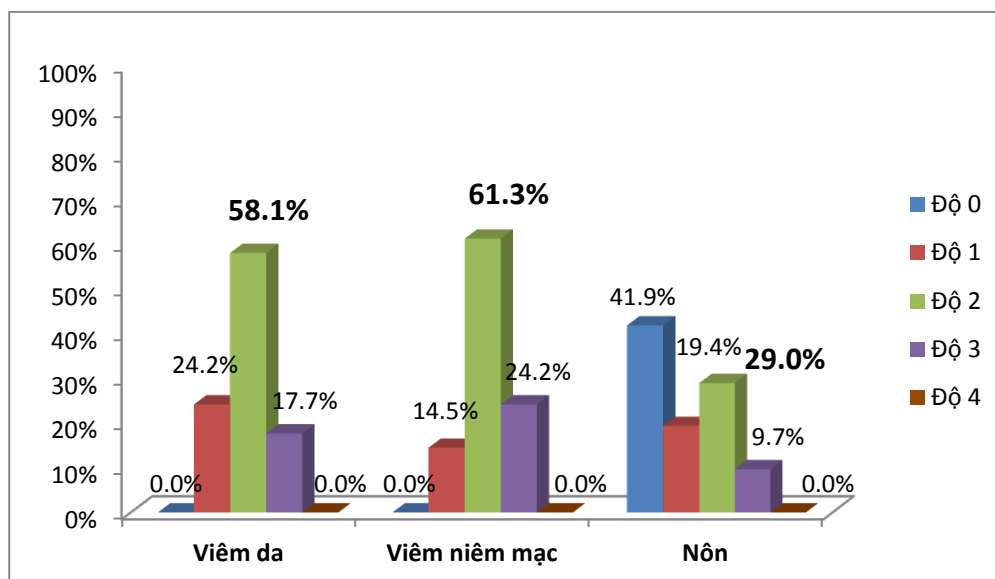
**Biểu đồ 3.11. Độ tính trên tiểu cầu**

**Nhận xét:** Giảm tiểu cầu chỉ gặp 8,1% bệnh nhân và chỉ gặp độ 1.



**Biểu đồ 3.12. Độ tính trên dòng bạch cầu**

**Nhận xét:** Hạ bạch cầu độ 2 gặp nhiều nhất (30,6%); hạ bạch cầu hạt chủ yếu gặp độ 1 (30,6%).



**Biểu đồ 3.13. Độc tính cấp ngoài huyết học**

**Nhận xét:** 100% BN có viêm da và viêm niêm mạc, chủ yếu gặp độ 2 (viêm da 58,1%; viêm niêm mạc 61,3%). Nôn gặp ở 58,1% BN, độ 2 gặp nhiều nhất (29,0%). Không gặp độc tính độ 4 ở các cơ quan. Không gặp độc tính trên gan và thận.

### 3.3.2. Biến chứng muện

**Bảng 3.11. Biến chứng muện**

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 BN gặp biến chứng khô miệng (91,1%); trong đó độ 2 gặp nhiều nhất (35,7%). Xơ hóa da gặp 48,2%; chủ yếu độ 1 (32,1%). Khít hàm gặp 16,1%, chủ yếu là độ 1 (10,7%). Không gặp biến chứng nào ở độ 4.

### 3.3.3. Chất lượng cuộc sống

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

**Bảng 3.12. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30**

<b>Chất lượng cuộc sống</b>	<b>Điểm trung bình (SD)</b>
<i>Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể</i>	<b>61,1</b> (18,3)
<i>Điểm chức năng</i>	
Chức năng hoạt động	<b>80,5</b> (18,6)
Chức năng làm việc	68,2 (25,1)
Chức năng cảm xúc	75,0 (21,4)
Chức năng nhận thức	<b>81,5</b> (21,1)
Chức năng xã hội	66,9 (18,1)
<i>Điểm triệu chứng</i>	
Mệt mỏi	<b>29,8</b> (26,6)
Nôn, buồn nôn	4,6 (13,9)
Đau	16,0 (21,2)
Khó thở	9,3 (21,9)
Mất ngủ	<b>20,9</b> (27,7)
Chán ăn	<b>39,5</b> (29,0)
Táo bón	4,9 (15,1)
Tiêu chảy	1,9 (7,7)
Vấn đề tài chính	<b>48,8</b> (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 tối 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&amp;N35

**Bảng 3.13. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Điểm (SD)</b>	<b>Triệu chứng</b>	<b>Điểm (SD)</b>
Đau miệng	15,2 (20,3)	Nước bọt quánh	<b>49,3</b> (25,6)
Khó nuốt	<b>23,5</b> (21,1)	Ho	19,8 (29,3)
Vị giác và khứu giác	20,4 (27,9)	Cảm giác ồm	<b>25,9</b> (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	<b>24,1</b> (43,1)
Giao tiếp nơi công cộng	14,1 (17,6)	Ăn qua sonde	0,0
Vấn đề răng	<b>34,5</b> (34,2)	Giảm cân	<b>31,5</b> (46,8)
Há miệng	10,5 (22,3)	Tăng cân	11,1 (31,7)
Khô miệng	<b>59,3</b> (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 ồm (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 nhóm nghiên cứu

#### *\*Tuổi và giới*

Theo các nghiên cứu, UTVMH có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Ở châu Á, nơi có vùng dịch tễ của bệnh, tỷ lệ mắc cao ở độ tuổi trưởng thành, với đỉnh cao 45-55 tuổi và sau đó giảm dần. Theo Wei (2010), ở Trung Quốc, một trong những nước có tỷ lệ mắc UTVMH cao nhất thế giới, tỷ lệ mắc tăng nhanh ở độ tuổi 20-29, sau đó đạt đỉnh cao ở độ tuổi 60-64 [65]. Ở các nước có nguy cơ mắc trung bình như Việt Nam, Thái Lan, Malaysia, có 2 đỉnh cao hay gặp, một là ở tuổi thanh thiếu niên (15-24) hai là độ tuổi trung niên (45-60) [22]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 46,7, đỉnh cao ở độ tuổi 40-59 (66,2%) [1],[5],[8],[71].

Về giới, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy UTVMH thường gặp ở nam với tỷ lệ nam/nữ là 1,8/1, tuy nhiên tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ của một số tác giả trong nước, như 2,7/1 theo Ngô Thanh Tùng [8]; 1,97/1 theo Bùi Vinh Quang [5], 2/1 theo Lê Chính Đại [1], đây cũng là tỷ lệ thường gặp theo các tác giả trên thế giới (2/1-3/1) [22],[65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi với giai đoạn II, sớm hơn so với các tác giả trong nước khác (III, IVA, IVB), tỷ lệ nam/nữ thấp hơn có thể là do nữ giới thường quan tâm đến sức khỏe của bản thân hơn nam giới, vì vậy phát hiện bệnh sớm hơn.

#### *\* Thời gian phát hiện, và các triệu chứng lâm sàng*

Ung thư vòm mũi họng là bệnh tương đối khó phát hiện khi ở giai đoạn sớm do các triệu chứng ban đầu dễ nhầm với các bệnh lý tai mũi họng thông thường khác nên số lượng BN đến viện ngay khi có triệu chứng đầu tiên thường ít. Theo các nghiên cứu, BN UTVMH thường đến viện trong khoảng thời gian 3- 6 tháng kể từ khi phát hiện bệnh. Theo Ngô Thanh Tùng (2001),

tỷ lệ bệnh nhân đến viện từ khi phát hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện từ 3-6 tháng chiếm 31,1%, 7-12 tháng là 32,2%, dưới 3 tháng chỉ gặp 24,3% [8]. Trong nghiên cứu khác ở các giai đoạn muộn hơn (III, IVA, IVB), thời gian BN đến viện phổ biến từ 3-6 tháng. Bùi Vinh Quang: < 3 tháng là 36%, 3-6 tháng: 40% [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN đến viện dưới 3 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên gặp nhiều hơn (56,5%), điều này phù hợp vì giai đoạn trong nghiên cứu của chúng tôi là II, sớm hơn các nghiên cứu khác.

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) [1]; 97%; 59,2; 59,2% (Bùi Vinh Quang) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 triệu chứng này là phổ biến, với tỷ lệ lần lượt là 90,3%; 62,9%; 54,8%; thứ tự này cũng phù hợp với các tác giả.

#### **\* Phân loại giai đoạn TNM**

##### **✓ Giai đoạn u nguyên phát**

Theo phân loại của UICC/AJCC 2002, giai đoạn IIB bao gồm các phân nhóm T1N1M0, T2AN1M0, T2BN0M0 và T2BN1M0. Trong giai đoạn này, T2B và N1 là hai yếu tố quan trọng, có giá trị tiên lượng cho di căn và tái phát của UTMH giai đoạn IIB.

T2B được xác định khi BN có tổn thương u XLKCH. Đây chính là yếu tố tiên lượng xấu trong UTMH vì có sự tương quan giữa XLKCH và di căn xa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán có 32/62 BN (51,6%) BN được chỉ định MRI và 29/62 (46,8%) chụp CT Scanner, 1(1,6%) chụp PET/CT. Tỷ lệ XLKCH tính chung cho tất cả các giai đoạn trong các nghiên cứu khá cao, như nghiên cứu của Xiao là 82,7% [67]; của Tang là 72,1% [56]; theo Xu, tỷ lệ XLKCH của BN ở giai đoạn T2 trong hai nhóm nghiên cứu là 81,5% và 85,1% [71]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy XLKCH là 28/62



(45,2%), thấp hơn các nghiên cứu, có thể do chưa đánh giá được hết tổn thương vì trong nghiên cứu chưa đạt 100% BN được sử dụng MRI.

✓ *Giai đoạn hạch vùng*

Vòm mũi họng, cũng như một số vị trí giải phẫu khác vùng đầu cổ, có một mạng lưới dẫn lưu bạch huyết rất phong phú nên trong UTVMH, di căn hạch thường xảy ra sớm. Tỷ lệ di căn hạch cổ thường rất cao theo nhiều nghiên cứu. Như theo Bùi Vinh Quang là 97% [5], Lê Chính Đại là 90,8% [1]. Và theo một phân tích tổng hợp gần đây của Ho (2012), tỷ lệ này là 84,9% [28]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, có tới 90,3% có di căn hạch, điều này một lần nữa khẳng định, di căn hạch cổ trong UTVMH rất hay gặp và thường xuất hiện sớm.

Kích thước hạch là yếu tố quan trọng, nó dường như liên quan với sự lan tràn của khối u. Chính vì vậy, các tác giả đã lấy kích thước hạch là một trong những tiêu chí để phân loại giai đoạn N của UTVMH. Theo phân loại N trong UTVMH, kích thước hạch trong phân nhóm N1 là  $\leq 6$  cm, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu gặp các BN có kích thước hạch  $< 3$  cm (89,3%). Có thể do ở những trường hợp hạch  $\geq 3$  cm-6 cm, mặc dù vẫn ở phân nhóm N1, nhưng phần lớn tổn thương u đã lan rộng không còn khu trú ở giai đoạn T2.

*Phân loại TNM theo UICC/AJCC 2002*

Trong số các BN nghiên cứu, phân nhóm T1N1 là 9,6%, T2AN1: 45,2%, T2BN0: 9,6%, T2BN1 chiếm 35,6%. Có thể tỷ lệ này chưa thực sự phản ánh đúng tình trạng giai đoạn của BN với lý do như tác giả đã đề cập ở phần trước đó là tỷ lệ sử dụng MRI trong chẩn đoán còn chưa cao, nên việc đánh giá các tổn thương xâm lấn phạm mềm chưa được đầy đủ.

\* ***Đặc điểm mô bệnh học***

UTVMH có mối quan hệ chặt chẽ với nhiễm EBV, điều này đã được

khẳng định từ các quan sát cho thấy bệnh rất hiếm gặp ở các nước phương Tây, nhưng thường thấy ở cộng đồng người Trung Quốc sống ở khu vực miền Nam Trung Quốc. Nguyên nhân gây bệnh UTVMH rất phong phú, bao gồm yếu tố do gen, nhiễm EBV và chế độ ăn [63]. Mô bệnh học chính của UTVMH ở các vùng dịch tễ của bệnh như Trung Quốc hay các nước Đông Nam Á. Trong khi EBV được phát hiện chính ở ung thư biểu mô không biệt hóa không kể khu vực dịch tễ thì sự liên quan của nó với ung thư biểu mô vảy sừng hóa là không chặt chẽ, đặc biệt là ở các vùng không mang tính dịch tễ. Nằm ở khu vực Đông Nam Á, Việt Nam cũng có tỷ lệ UTVMH loại ung thư biểu mô không biệt hóa khá cao, khoảng gần 80%-90% theo nhiều nghiên cứu. Như theo Ngô Thanh Tùng (2001): 92,9% [8]; Bùi Vinh Quang (2012): 99% [5]. 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**

#### *\*Xạ trị*

Trong tổng số 62 BN nghiên cứu có 60/62 (96,7%) BN thực hiện đủ liều XT (66-70Gy vào u và hạch). Liều xạ này thực hiện theo hướng dẫn chuẩn cho UTVMH của các trung tâm trên thế giới.

Khi tham khảo số liệu của các tác giả khác chúng tôi thấy tỷ lệ tham gia đủ liều xạ dự kiến đều rất cao, mặc dù ở nghiên cứu HXĐT với Cisplatin liều cao tỷ lệ này có thấp hơn một chút. Như theo Đặng Huy Quốc Thịnh (HXĐT dựa trên Cisplatin liều thấp): tỷ lệ tham gia đủ liều xạ là 98,3% [7]; Bùi Vinh Quang (Cisplatin liều cao): 100% [5]; Jagdis (2014): 98% (Cisplatin liều thấp) so với 93% (Cisplatin liều cao) [34]. Liều xạ trung bình ở nhóm Cisplatin liều cao và Cisplatin liều thấp theo Kim (2008) là  $68,2 \pm 5,5$ Gy so với  $68,4 \pm 6,0$ Gy [37]; Lee (2015):  $67,3 \pm 10,0$  so với  $68,3 \pm 8,1$  [42].

*\* Hóa trị*

Trong số 62 BN, có 53 BN (85,5%) đạt đủ 6 chu kỳ hóa trị với Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup>/ tuần; 9/62 BN (14,5%) điều trị 5 chu kỳ. Lý do BN không đạt đủ các chu kỳ hóa trị là có các độc tính mức độ nặng như viêm niêm mạc, viêm da, hạ bạch cầu.

So sánh với phác đồ hóa trị Cisplatin liều cao (100mg/m<sup>2</sup>) mỗi 3 tuần và hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ liệu trình hóa trị trong giai đoạn hóa xạ đồng thời thường thấp hơn. Như nghiên cứu của Lee (2005) là 52% [38]; Lee (2006) hóa xạ với đa hóa trị là 67% [41]; Al-Sarraf (1998): 70% [11]; ; Xu (2011): 64% [71]; Kim (2008): 84% [37]; Trần Hùng 55,5% [3]; Bùi Vinh Quang: 71,4% [5].

Đối với phác đồ Cisplatin liều thấp hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ các ngày hóa trị thường cao hơn, như theo Chan (2005) là 95,4% [13]; Kim (2008): 92% [37]; Chen (2011): 78,4% [15]; Phạm Lâm Sơn: 76,5% [6]; Đặng Huy Quốc Thịnh: 85,1% [7]. Cũng theo các tác giả này, sự tuân thủ số ngày hóa trị tham gia cũng là một trong các yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập, ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN. Cũng tương tự như các tác giả trên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tham gia đủ 6 ngày hóa trị đạt 85,5%, điều này một phần cho thấy phần lớn BN có khả năng thích ứng được với cách thức phối hợp hóa xạ đồng thời dựa trên Cisplatin liều thấp hàng tuần.

*\* Trì hoãn điều trị*

Trong nghiên cứu của chúng tôi 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. Nhiều tác giả khác cũng ghi nhận các nguyên nhân chủ yếu của kéo dài thời gian XT trong phác đồ phối hợp hóa xạ đồng thời là do các độc tính cấp như giảm bạch cầu, viêm da, viêm niêm mạc [7],[5],[41]. Về cơ bản, tỷ lệ trì hoãn điều trị của các nghiên cứu sử dụng Cisplatin liều thấp hàng tuần thấp hơn so với

các nghiên cứu sử dụng Cisplatin liều cao mỗi ba tuần. Cụ thể ở các nghiên cứu sử dụng liều Cisplatin liều thấp như tác giả Phạm Lâm Sơn (2010) tỷ lệ trì hoãn >2 tuần là 19,6% [6]; Kim (2008): 16,7% [37]; Đặng Huy Quốc Thịnh: 13,2% BN trì hoãn từ 3-8 ngày [7]. Còn ở các nghiên cứu dùng Cisplatin liều cao như Kim (2008) tỷ lệ hoãn điều trị trên 2 tuần là 83,3% [37], Trần Hùng (2009): 60,2% [3]. Điều này cũng cho thấy khả năng dung nạp của phác đồ Cisplatin hàng tuần tốt hơn.

#### **4.2.2. Đáp ứng sau điều trị**

Nhận xét về các đặc điểm tổn thương và phân tích sống thêm của các BN UTVMH giai đoạn IIB, các tác giả cho thấy T2B và N1 là hai yếu tố quan trọng có liên quan đến nguy cơ của di căn xa ở BN UTVMH giai đoạn IIB và XT đơn thuần sẽ là không đủ để điều trị, đặc biệt cho những BN có các yếu tố N1 hoặc/và T2 [15],[68]. Vì vậy các tác giả đã chủ trương kết hợp hóa xạ trị với các cách thức khác nhau nhằm làm tăng hiệu quả điều trị. Trong đó HXĐT được lựa chọn nhiều hơn cả. Phác đồ hóa trị dựa trên Cisplatin cơ bản được lựa chọn là Cisplatin  $100\text{mg}/\text{m}^2$ , mỗi 3 tuần hoặc  $30\text{mg}-40\text{mg}/\text{m}^2$ , hàng tuần, trong 6 tuần; sau đó có hoặc không hỗ trợ bằng 3 đợt phác đồ CF được nhiều nghiên cứu thử nghiệm, cho kết quả ưu việt hơn so với XT đơn thuần. Nghiên cứu của chúng tôi kết hợp hóa trị Cisplatin hàng tuần với XT trên BN UTVMH giai đoạn IIB.

Ung thư vòm mũi họng, đặc biệt là với thể mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa có đáp ứng điều trị rất tốt với hóa, xạ trị. Vì vậy trong các nghiên cứu (cả với hai cách thức hóa xạ với Cisplatin liều thấp hàng tuần hay Cisplatin liều cao mỗi 3 tuần), đáp ứng điều trị ở mức độ hoàn toàn theo các tác giả tính chung cho các giai đoạn II-IVB đều khá cao. Như theo nghiên cứu trên BN UTVMH giai đoạn II của Chen (2011) tỷ lệ ĐUHT là 99,1% [15]; Xu (2015) là 95,3% [72]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết thúc điều trị có

60/62 BN (96,8%) đạt ĐUHT tại u; 53/56 (94,6%) BN đạt ĐUHT tại hạch; ĐUHT chung cả u và hạch sau điều trị 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*

Với thời gian theo dõi trung bình là  $25,2 \pm 7,7$  tháng, đến thời điểm dừng nghiên cứu chúng tôi có 56/62 BN còn sống, 6 BN tử vong. 100% các trường hợp tử vong đều do bệnh tái phát, không phải do nguyên nhân khác. Thời gian sống thêm trung bình 37,5 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm toàn bộ là 100%; 93,4; 88,7%; sống thêm không bệnh 3 năm là 86,0%.

So sánh với các nghiên cứu về xạ trị đơn thuần, chúng tôi thấy về cơ bản, XT đơn thuần là chưa đủ với UTMH giai đoạn IIB khi cho các kết quả sống thêm thấp hơn, đặc biệt đặc biệt là với phân nhóm T2BN1. Điều này đã được báo cáo ở một số nghiên cứu. Heng (1999) xạ trị đơn thuần cho bệnh nhân UTMH giai đoạn I-IVB (UICC/AJCC 1997), trong đó bệnh nhân giai đoạn IIB có 5 năm STTB đạt 74% [27]. Theo Chua (2003), tỷ lệ sống thêm không tái phát, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa 10 năm ở BN UTMH giai đoạn II xạ trị đơn thuần 2D là 60%; 51,5%; 93% và 64%. Trong số này, các BN T1-T2N1 có kết quả xấu hơn T2N0 với tỷ lệ sống thêm không tái phát 5 năm và 10 năm giữa hai nhóm lần lượt 74% và 55%; 66% và 60% so với 59 và 47%; tỷ lệ 10 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng là 81% so với 77% [18]. Tác giả Hong (2000) xạ trị đơn thuần cho bệnh nhân UTMH giai đoạn II (UICC/AJCC 1997) có kết quả 5 năm STTB là 73% [31]. Cũng với giai đoạn II (UICC/AJCC 1997), Lee và cs (2005) xạ trị đơn thuần cho 5 năm STTB đạt 84% [40], Hay theo Xiao (2009) XT2D UTMH giai đoạn sớm (T1-T2N0-N1M0) có 5 năm STTB cho cả nhóm là 85%; 5 năm STTB của nhóm T2N1 chỉ đạt 73,1% và 5 năm sống thêm không di căn xa là 81,2 ( $p < 0,05$ ). Tác giả thấy XT đơn thuần

mang lại hiệu quả cho BN T1N0, T2N0, T1N1 nhưng xấu hơn ở giai đoạn T2N1 với lý do chính của thất bại là di căn xa [68].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về hiệu quả điều trị trong UTVMH chủ yếu tập trung vào giai đoạn III-IVB. Kết quả cho giai đoạn II có ở một vài nghiên cứu. Ngô Thanh Tùng (2001) xạ đơn thuần (Cobalt 60) trên BN giai UTVMH tại bệnh viện K, đối với đoạn I, II cho tỷ lệ sống thêm 5 năm là 70,0% [8]; Nguyễn Văn Tuyên (2013) XT gia tốc cho BN giai đoạn I, II (UICC/AJCC 2002) có tỷ lệ 3 năm STTB và STKB là rất cao (100% và 92,4%); 4 năm STTB và STKB là 96,9% và 63,8%; nhưng trong nghiên cứu của tác giả chỉ có 13/126 BN (10,3%) là giai đoạn IIB và tác giả tính gộp kết quả của giai đoạn I và 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%) [10].

**Bảng 4.1. Kết quả sống thêm theo các nghiên cứu về xạ trị đơn thuần**

Nghiên cứu	KT xạ	Số BN	Tỷ lệ sống thêm
Chua (2003) [18]	2D	91	T1-T2N1(AJCC 1997), 5 năm sống thêm không tái phát: 55%
Lee (2005) [40]	2D,3D	1101	II (AJCC 1997), 5 năm STTB: 84%
Xiao (2009) [68]	2D	362	II (Trung Quốc 1992) 5 năm STTB: 85,8%; 73,1%
Xu (2011) [71]	2D	211	T2N1 (AJCC 2002) - 5 năm STTB, STKB: 76,6%; 64,2 %
Ng. T. Tùng (2001) [8]	2D	10	I,II (AJCC 1997) 5 năm STTB: 70%
Chen (2011) [15]	2D	116	II (Trung Quốc 1992) 5 năm STTB: 94,5%
Ng.V.Tuyên (2013) [10]	3D	126	I, II (A,B) (AJCC 2002) 3 năm STTB, STKB: 100%; 92,4%

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 (HXĐT, HXĐT±HTBT hay HTBTT+HXĐT). Nổi bật nhất vẫn là các kết hợp hóa xạ theo kiểu đồng thời. Như Xu (2011) khi so sánh giữa HXĐT và XT đơn thuần cho tỷ lệ 5 năm Sống thêm không tái phát cao hơn hẳn ở nhóm HXĐT (91,5% so với 77,3%,  $p=0,007$ ); tỷ lệ 5 năm STTB và STKB cũng cao hơn ở nhóm HXĐT (80,2% so với 76,6%,  $p=0,778$ ; 70,5% so với 64,2%,  $p=0,413$ ) mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê. Phân tích đa biến tác giả cho thấy HXĐT là yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng thời gian sống thêm không tái phát [71]. Chen (2011) cũng cho thấy tỷ lệ 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa ở HXĐT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm XT đơn thuần. Tỷ lệ này lần lượt là: 94,5% so với 85,8%,  $p=0,007$ ; 87,9% so với 77,8%,  $p=0,017$ ; 94,8% so với 83,9%,  $p=0,007$ . Tuy nhiên tác giả cũng nhận định HXĐT làm tăng tỷ lệ độc tính rõ ràng trên hệ thống tạo huyết và niêm mạc cũng như đường tiêu hóa nhưng ở mức độ chấp nhận được [15]. Nghiên cứu trên 138 BN UTMH giai đoạn II tại 12 bệnh viện của Hàn Quốc bằng XT đơn thuần và hóa xạ kết hợp, Kang (2015) cũng khẳng định HXĐT cải thiện đáng kể 5 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng với tỷ lệ 86,2% và 74,4% so với XT đơn thuần [36]. Phân tích tổng hợp đầu tiên về HXĐT trên 2.138 ca UTMH giai đoạn II của Xu và cs (2017) về XT và HXĐT cho thấy sự khác biệt về STTB (HR=0,67; 95% CI=0,45-0,98;  $p=0,04$ ) và sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (HR=0,61; 95% CI:0,46-0,80;  $p=0,0003$ ) [69].

Mặc dù vậy, vấn đề sử dụng hóa trị trong UTMH giai đoạn II vẫn còn có các quan điểm trái chiều. Cập nhật nghiên cứu MAC-NPC của Collaborative Group (MAC-NPC2) (2015) cho thấy kết quả hóa trị 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); Hiệu quả 5 năm STTB tương ứng với 3,6%. Kết quả nghiên cứu

không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho giai đoạn sớm. Hơn nữa, việc bổ sung thêm HT không những làm gia tăng chi phí điều trị mà nó còn làm giảm sức nghe của BN [12]. Hay như Pan (2017) cũng nhận xét tương tự khi so sánh giữa XT đơn thuần với HXĐT và HXĐT+HTBT trên BN giai đoạn II. Không có khác biệt về 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không di căn xa: 95,9%; 92,2%; 96,3% ( $p=0,867$ ); 98,9%; 96,1%; 96,2% ( $p=0,963$ ) và 98,7%; 94,8%; 98,1% ( $p=0,328$ ). Khi phân theo các phân nhóm (T1N1, T2N0 và T2N1) hay kỹ thuật xạ, cũng không thấy khác biệt về sống thêm [48],[50].

Ngoài HXĐT, các hình thức phối hợp hóa trị khác như HTBTT hay HTBBT sau HXĐT cho giai đoạn sớm thì còn ít các nghiên cứu đề cập đến.

Trong nghiên cứu tổng hợp của Chua (2006) từ 2 nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu pha III trên 208 BN UTMH giai đoạn IIB (UICC/AJCC 2002) điều trị HTBTT ( Cisplatin, Epirubicin, 5Fluorouracil) + XT so với XT đơn thuần cho kết quả: tỷ lệ 5 năm STTB và sống thêm không di căn xa ở nhóm HTBTT cao hơn so với nhóm XT đơn thuần (STTB: 79% so với 67%,  $p=0,048$ ); (sống thêm không di căn xa: 86% so với 71%,  $p=0,005$ ) [17]. Nhưng một số tác giả khác lại cho rằng HTBTT là chậm lại quá trình điều trị tại vùng, làm tăng sự nhân lên của tế bào ung thư tại vùng và không tạo được được sự nhạy cảm tia cho tế bào ung thư. Như theo Song (2008) phân tích hồi cứu trên 43 BN UTMH giai đoạn IIB (UICC/AJCC2002) XT đơn thuần so với HTBTT bằng (Cisplatin + 5 Fluourouracil) cho thấy trì hoãn XT tại vùng hơn 81 ngày là lý do làm tăng nguy cơ tái phát một cách có ý nghĩa ( $p=0,004$ ). Tác giả kết luận: HTBTT không mang lại hiệu quả cho điều trị UTMH giai đoạn IIB, và nó đã làm chậm trễ việc XT tại vùng và làm tăng sự phát triển của tế bào ung thư, tăng nguy cơ tái phát tại vùng [52].



Các kết luận kể cả ủng hộ hay không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho UTVMH giai đoạn IIB phần lớn được thực hiện dựa trên các kỹ thuật xạ trị quy ước. Bên cạnh việc bổ sung hóa trị, các nhà lâm sàng còn áp dụng nhiều kỹ thuật xạ trị mới nhằm cải thiện không những về kết quả sống thêm mà còn góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh, trong đó IMRT là một trong những tiến bộ ở thời điểm hiện tại. Kết quả của một số thử nghiệm đã có cho thấy hiệu quả của IMRT về cải thiện sống thêm và làm giảm đáng kể tỷ lệ các độc tính.

Một số nghiên cứu sử dụng XT IMRT đơn thuần như Wong (2010) điều trị cho 175 BN UTVMH (38 BN giai đoạn IIB-UICC/AJCC 2002) bằng IMRT có 3 năm STTB là 90,9% [66]. Nghiên cứu hồi cứu của Lee và cs (2012) trên UTVMH giai đoạn II, XT 3D hoặc IMRT không kết hợp HT có tỷ lệ sống thêm đặc hiệu là 95% [39]. Còn Su (2012) thì cho kết quả: 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa lần lượt là 97,3%; 97,7% và 97,8%. 5 năm sống thêm không di căn xa theo các phân nhóm T1N0, T2N0, T1N1 và T2N1 là 100%; 98,8%; 100%; và 93,8% ( $p=0,125$ ) [53].

Ngoài ra, các tác giả cũng kết hợp IMRT và hóa trị. Guo (2016) sử dụng IMRT hay IMRT+HT. Tác giả nhận định, IMRT cho kết quả điều trị hoàn hảo cho giai đoạn II. Tuy nhiên, các BN ở phân nhóm khác nhau sẽ có kết quả điều trị khác nhau. Sống thêm không di căn xa là một thất bại chính, đặc biệt với phân nhóm T2N1 [25]. Luo (2014) báo cáo kết quả điều trị UTVMH giai đoạn sớm của 69 BN (UICC/AJCC 2002), trong đó có 31 BN giai đoạn IIB. Tác giả thấy 3 năm STTB của BN HXĐT cao hơn so với IMRT đơn thuần (100% so với 81,4%,  $p=0,04$ ); đối với phân nhóm T1-T2N1 (IMRT+/- HT) có 3 năm STTB chỉ đạt 75,0% so với phân nhóm T2N0; còn với phân nhóm T2N1 xạ IMRT đơn thuần, STTB 3 năm là 78,6% thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm T2N1 được HXĐT (100%) với  $p<0,05$ . Tác giả thấy HXĐT là yếu tố tiên lượng đặc hiệu cho sống thêm không di căn xa, tỷ lệ

kiểm soát tại vùng và STTB ( $p < 0,05$ ) [45]. Nghiên cứu của Guo (2016) với số lượng BN lớn hơn (311 BN) cũng kết luận việc kết hợp thêm hóa trị chỉ có ý nghĩa đối với sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng ( $HR=0,263$ ; 95% CI: 0,083-0,0839;  $p=0,024$ ) [25].

Một số tác giả khác lại thấy HXĐT không những không cải thiện sống thêm so với IMRT đơn thuần trong UTMH giai đoạn II mà còn làm tăng đáng kể tỷ lệ các độc tính của việc kết hợp các phương pháp điều trị. Đó là nhận định của hai tác giả Zhang (Lu Ning Zhang và Fan Zhang) năm 2015, tại Trung tâm Ung thư Đại học Sun Yat-sen Quảng Châu, Trung Quốc [73],[74]. Hay như nghiên cứu của Chen (2016) cũng cho kết quả tương tự như vậy với kết quả 5 năm sống thêm của HXĐT, HXĐT+HTBT, XT đơn thuần lần lượt là: STTB (93,9%; 95,0%; 95,2%;  $p=0,937$ ), sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (96,8%; 94,9%; 93,0%;  $p=0,756$ ), sống thêm không di căn xa (91,1%; 97,5%; 100%;  $p=0,185$ ) [14]. Xu (2017) trong phân tích tổng hợp về XT và HXĐT thấy HXĐT và IMRT đơn thuần có kết quả tương tự về STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng cũng như sống thêm không di căn xa [69].

Như vậy, về cơ bản, các tác giả trên đều thống nhất, cùng với việc làm giảm tỷ lệ tác dụng phụ, IMRT đã mang lại một kết quả điều trị tốt hơn so với xạ trị quy ước cho UTMH giai đoạn II, và việc phối hợp với hóa trị phần lớn không làm thay đổi kết quả điều trị so với IMRT đơn thuần.

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

Mặc dù NCCN khuyến nghị điều trị HXĐT có hay không kết hợp với HTBT cho BN UTMH giai đoạn II, nhưng chưa có hướng dẫn về việc lựa chọn phương thức hóa trị nào phù hợp nhất, Cisplatin hàng tuần hay Cisplatin mỗi 3 tuần. Trong đó, Cisplatin mỗi 3 tuần đã được nhiều nghiên cứu áp dụng trong điều trị UTMH. Bên cạnh hiệu quả kiểm soát di căn xa được khẳng

định, phác đồ này gặp phải một số hạn chế về mức độ độc tính do sử dụng Cisplatin liều cao. Sự phù hợp hơn của Cisplatin hàng tuần đã được các một số các tác giả đề cập đến. Cách thức phối hợp với Cisplatin liều thấp hàng tuần đã cho thấy hiệu quả trong việc kiểm soát bệnh cũng như có tỷ lệ dung nạp cao ở BN. Một số nghiên cứu của các nước thành viên thuộc Diễn đàn hợp tác châu Á (FNCA) gồm Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc, Malaysia, Indonesia, Philippines, Thái Lan và Việt Nam đã thí điểm đánh giá độc tính của HXĐT với Cisplatin liều thấp hàng tuần cho UTMH giai đoạn III-IVB. Kết quả cho thấy có đến 96% BN hoàn tất điều trị, với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 86% [7].

Tuy nhiên, với giai đoạn II, mới chỉ có một vài nghiên cứu so sánh về hiệu quả cũng như độc tính của 2 phác đồ này và nói chung, các tác giả cũng nhận định chưa có sự khác biệt rõ ràng về sống thêm theo hai phác đồ và đối với cách thức phối hợp xạ trị với Cisplatin liều thấp hàng tuần cho khả năng dung nạp tốt hơn Cisplatin liều cao mỗi ba tuần.

Tác giả Kim (2008) so sánh hai phương thức HT kết hợp với XT 2DRT trên các BN UTMH giai đoạn II-IVB, tác giả kết luận rằng, Cisplatin hàng tuần phù hợp hơn ở chỗ nó làm giảm quá trình ngừng điều trị xạ và giảm các độc tính [37]. Lu (2010) trong một thử nghiệm pha II sử dụng Cisplatin  $40\text{mg}/\text{m}^2$  phối hợp với IMRT đồng thời trên 22 bệnh nhân giai đoạn IIB-IVB có tỷ lệ STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa lần lượt là 95,5%; 95,5% và 100% [44]. Jagdis (2014) XT 3DCRT và IMRT đồng thời với Cisplatin mỗi ba tuần (Cisplatin  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ) và hàng tuần (Cisplatin  $30\text{mg}/\text{m}^2$ ) cũng không thấy có sự khác biệt về STTB và tỷ lệ độc tính giữa hai nhóm [34]. Còn theo tác giả Tao và cs (2014), HXĐT (IMRT) với Cisplatin hàng tuần và 3 tuần cho kết quả ngang nhau về 5 năm STTB (85,2% so với 78,9%;  $p>0,05$ ). [57]. Lee (2015) so sánh hai phương thức trên 109 BN giai đoạn II-IVB (BN giai đoạn II chiếm 28,3%). Với

3 năm STTB 90,8% cho nhóm điều trị Cisplatin hàng tuần và 91,0% cho nhóm Cisplatin mỗi ba tuần, tác giả nhận định phác đồ Cisplatin hàng tuần có liên quan tới việc cải thiện chất lượng cuộc sống và tương đương so với phác đồ 3 tuần về hiệu quả và độc tính [42]. Nghiên cứu gần đây của Su và cs (2015) kết hợp HT đồng thời với IMRT trên 249 BN UTMH giai đoạn II, cũng cho thấy HXĐT cho kết quả tương tự với XT đơn thuần, đối với nhóm điều trị bằng Cisplatin 3 tuần có cải thiện 5 năm STTB (98,4% so với 81,9%;  $p=0,013$ ) và sống thêm không di căn xa (96,9 so với 84,4%;  $p=0,043$ ), tuy nhiên, không cải thiện 5 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (96,8% so với 90,4%;  $p=0,150$ ) [54].

Nếu chỉ xét về kết quả đáp ứng và sống thêm, từ nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả khác cơ bản chưa thấy sự khác biệt rõ rệt giữa hai cách thức phối hợp HXĐT dựa trên Cisplatin liều thấp hàng tuần hay Cisplatin liều cao mỗi ba tuần trong UTMH giai đoạn II. Để có thể đánh giá toàn diện hơn, chúng tôi sẽ bàn thêm về các sự dung nạp của phác đồ ở phần tiếp theo.

Qua tham khảo kết quả của các nghiên cứu điều trị UTMH giai đoạn II, chúng tôi thấy phần lớn các tác giả ủng hộ việc phối hợp HT với XT để có thể khắc phục điểm yếu của XT trong vấn đề khống chế di căn xa đặc biệt ở phân nhóm có hai yếu tố tiên lượng xấu T2BN1. Nghiên cứu của chúng tôi cũng góp phần khẳng định về hiệu quả của việc kết hợp này, đặc biệt là so với kết quả XT đơn thuần của các tác giả trong nước. Tuy nhiên, khi so với các nghiên cứu hóa xạ kết hợp, do sự hạn chế về thời gian theo dõi, cũng như chưa có sự đồng nhất về các đặc điểm của BN giữa các nghiên cứu như thể mô bệnh học, cũng như sự khác nhau về thể trạng, chủng tộc... nên việc so sánh kết quả chưa thật sự phù hợp. Hơn nữa, với các nghiên cứu sử dụng IMRT, chúng tôi cũng nhận thấy vai trò vượt trội của kỹ thuật này trong UTMH giai đoạn sớm. Đây cũng là chính là định hướng nghiên cứu mà chúng tôi cần triển khai tiếp trong tương lai.

#### 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 các giai đoạn u T1, T2A (chưa có xâm lấn khoảng cận hầu) và T2B (xâm lấn khoảng cận hầu) chúng tôi thấy có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm (95,7%; và 80,4%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,047$ . Xâm lấn khoang cận hầu là nguy cơ của di căn xa. Điều này đã được nhiều nghiên cứu chứng minh qua các phân tích về sống thêm.

Theo Xiao (2002), tỷ lệ 5 năm STTB, STKB bị ảnh hưởng bởi sự XLKCH của tổn thương với các tỷ lệ lần lượt là 87,9%; 88,0% so với 75,0%; 71,2% nhóm không có XLKCH ( $p=0.0115$  và  $p=0.0035$ ) [67].

Cheng (2005) cũng thấy rằng, mặc dù đều có di căn hạch cổ (N1) nhưng các BN T1-2A có thời gian sống thêm 5 năm STKB cao hơn có ý nghĩa so với T2B, mặc dù cả hai phân nhóm đều thuộc giai đoạn IIB (UICC/AJCC 2002); ở nhóm có XLKCH, tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng và di căn xa đều là 17,4% cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm không có XLKCH (2 tỷ lệ đều là 3,5%) [16].

Cũng tương tự như vậy, Ho (2008) thấy tỷ lệ 5 năm STKB giảm theo mức độ XLKCH: 96,0%; 82,0%; 45% theo mức độ 0, 1/2 và 3. Qua phân tích đa biến tác giả cũng thấy XLKCH là yếu tố tiên lượng độc lập trong UTMH [29].

Tang (2014) khi nghiên cứu giá trị của XLKCH trong UTMH điều trị bằng IMRT nhận định, trong kỷ nguyên của IMRT, XLKCH vẫn là yếu tố tiên lượng xấu trong UTMH, đặc biệt đối với các trường hợp có di căn hạch (STKB: 70,3% so với 89,1%; sống thêm không di căn xa: 79,3% so với 92,0%; sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng: 92,8% so với 99,0%) [56].

Kết quả của chúng tôi một lần nữa khẳng định XLKCH là yếu tố tiên lượng xấu với UTMH. Kết quả này cũng góp phần ủng hộ vai trò của hóa xạ kết hợp cho UTMH giai đoạn IIB, đặc biệt là với các BN có XLKCH.

Xét về tình trạng xâm lấn hạch vùng, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 nhóm là N1 và N0. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa hai nhóm này không có ý nghĩa (83,3% so với 89,2%;  $p=0,570$ ). Có thể ở giai đoạn này, các bệnh nhân N0 đã có XLKCH và XLKCH mới là yếu tố tiên lượng chính. Điều này cũng đã được đề cập đến ở trên đó là XLKCH có nguy cơ di căn xa cao hơn với những BN không có XLKCH ngay cả khi kết hợp với di căn hạch cổ hay không. Khi phân nhóm kích thước hạch  $<3$  và  $\geq 3$ cm, chúng tôi lại thấy có sự khác biệt rõ ràng về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm (95,6% so với 72,8%;  $p=0,032$ ), mặc dù theo phân loại giai đoạn, kích thước hạch  $\leq 6$ cm, vẫn nằm trong giới hạn của N1, nên thường không có sự khác nhau về tiên lượng.

Đánh giá về giá trị tiên lượng của kích thước hạch, một số tác giả đã đưa ra một số nhận định như sau. Shi (2014), khi nghiên cứu sự liên quan giữa các thông số di căn hạch trong nhóm BN UTMH có giai đoạn T1-T4-N1, tác giả có đề cập đến yếu tố kích thước hạch ( $\leq 3$  cm và  $>3$  cm). Kết quả cho thấy kích thước hạch không ảnh hưởng đến sống thêm của BN với các tỷ lệ STTB, sống thêm không tiến triển và sống thêm không di căn xa lần lượt là 88,8%; 74,0%; 79,8% so với 87,2%; 64,7% và 76,0% [51]. Toya (2016) lại phân chia kích thước hạch  $<1,5$  cm và  $\geq 1,5$  cm (đánh giá bằng MRI) cho tất cả các giai đoạn và thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ 5 năm STTB (70,5% so với 12,5%) [62]. Kích thước hạch cũng là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm toàn bộ (HR=4,53; 95%CI: 1,76-11,69;  $p=0,002$ ). Tác giả Xu (2017) lại chia kích thước hạch theo nhóm nhỏ hơn ( $\leq 10$  m, 11-20 mm và  $>20$  mm. Tuy nhiên, tác giả không thấy sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm 5 năm như STTB: 87,8%; 88,0%; 94,7% ( $p=0,925$ ) và sống thêm không di căn xa: 84,4%; 86,8%; 59,6% ( $p=0,905$ ) [70].

Du và cs (2016) trong nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng cho BN UTMH giai đoạn II điều trị xạ IMRT, trong đó có đề cập đến kích thước hạch. Tác giả chia 2 nhóm ( $<3$  cm và  $\geq 3-6$  cm chiếm 8,8%); tác giả thấy kích thước hạch liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ 3 năm sống thêm không di căn xa và 3 năm STKB (95,5% so với 84,6% và 90,3% so với 76,9%). Phân tích đa biến cho thấy kích thước hạch là yếu tố tiên lượng độc lập đối với di căn xa (HR=4,21; 95% CI: 1,26-14,05; p=0,019 [19]).

Khi kết hợp hai yếu tố u và hạch thành các phân nhóm trong UTMH giai đoạn IIB, chúng tôi thấy ở phân nhóm T2BN1 kết quả sống thêm toàn bộ thấp nhất là 80,1% so với 100%; 95,7%; 83,3% theo các phân nhóm T1N1, T2AN1, T2BN0, mặc dù sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,251).

#### **\*Tri hoãn điều trị**

Tri hoãn điều trị đã được nhiều nghiên cứu khẳng định có ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị ung thư đầu cổ nói chung cũng như UTMH, nó làm gia tăng sự tái sinh lượng tế bào u dẫn đến giảm tỷ lệ kiểm soát tại vùng và tỷ lệ sống thêm toàn bộ của các BN. Theo một số nghiên cứu cho thấy hoãn điều trị  $>40$  ngày là yếu tố tiên lượng xấu cho các BN ung thư đầu cổ giai đoạn sớm; thời gian điều trị kéo dài trên 12 tuần là yếu tố tiên lượng xấu cho kết quả kiểm soát bệnh trong UTMH giai đoạn sớm [24]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tri hoãn điều trị  $>2$  tuần có sống thêm toàn bộ 3 năm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm hoãn điều trị  $\leq 2$  tuần (95,9% so với 65,8%; p=0,006).

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, XLKCH, kích thước hạch cũng như tri hoãn điều trị là 3 yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến kết quả sống thêm toàn bộ. Khi phân tích đa biến, yếu tố XLKCH và tri hoãn điều trị là yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập.

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

Khi đánh giá hiệu quả của một phương thức điều trị ung thư, song song với ghi nhận các kết quả về đáp ứng điều trị cũng như thời gian và tỷ lệ sống thêm, chúng ta không thể bỏ qua các tác dụng phụ của các phương pháp này. Một phác đồ chỉ có thể được khẳng định hiệu quả khi cho tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ sống thêm cao kết hợp với đảm bảo độ dung nạp an toàn cho người bệnh. Để rút ra kết luận về tác dụng phụ của phác đồ, chúng tôi xem xét các độc tính cấp và mạn trên các cơ quan như hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết (gan, thận, da, niêm mạc...) cũng như đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị.

##### 4.2.4.1. Độc tính cấp

###### \* Độc tính trên huyết học

So sánh mức độ độc tính trên huyết học, chúng tôi thấy phần lớn với phác đồ hóa xạ dựa trên Cisplatin hàng tuần có tỷ lệ độc tính có xu hướng thấp hơn phác đồ dựa trên Cisplatin mỗi ba tuần, mặc dù vậy, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Cụ thể với mức độ độc tính 3-4 qua các nghiên cứu như của Kim (2008): hạ bạch cầu, thiếu máu, hạ tiểu cầu là 37,5%; 0%; 8,3% so với 58,1%; 8,8% và 12,9%. ( $p=0,29$ ; 0,25 và 0,69) [37]. Lee (2016): thiếu máu, hạ bạch cầu 1,9%; 8,9% so với 28,3% và 16,1% [42]. Tuy nhiên với 2 nghiên cứu so sánh hai phác đồ Cisplatin hàng tuần và mỗi 3 tuần kết hợp với IMRT thì độc tính lại có xu hướng thấp hơn ở phác đồ Cisplatin mỗi ba tuần như theo Jagdis (2014): hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu: 4,4%; 3,6% so với 6,7% và 0%; Tao (2014) hạ bạch cầu, thiếu máu, hạ tiểu cầu: 8,2%; 2,7%; 6,8% so với 6,2%; 0%, 3,7% ( $p=0,312$ ; 0,233; 0,583) [34],[57].

Với giai đoạn II, khi phối hợp XT với Cisplatin hàng tuần, các tác giả cho thấy tỷ lệ độc tính ở mức độ 3-4 là chấp nhận được. Lu (2010): Hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 13,6% [44]; Chen (2011): 12,9% hạ bạch cầu/bạch cầu hạt



độ 3; 0,8% hạ tiểu cầu độ 3, không có thiếu máu [15]. Xu (2015): hạ bạch cầu độ 3 là 4,7%; hạ tiểu cầu độ 3 là 7,0% [72]. Cũng với giai đoạn II khi phối hợp với Cisplatin mỗi ba tuần, các tỷ lệ độc tính cũng không có sự khác biệt đáng kể. Xu (2011): độc tính độ 3/4 trên bạch cầu là 12,2%, trên tiểu cầu là 6,6%, không có thiếu máu [71].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu trên, có tỷ lệ độc tính độ 3-4 thấp hơn so với các độ khác: hạ bạch cầu gặp ở 67,7% số BN, chủ yếu là độ 2 (30,6%), độ 3 gặp 9,7% và không có độ 4. Với hạ bạch cầu hạt gặp ở 51,6%, chủ yếu gặp độ 1 (30,6%), độ 2 và độ 3 đều là 9,7%, có 1 trường hợp độ 4 (1,6%). Thiếu máu gặp ở 37,1%, trong đó chủ yếu gặp thiếu máu độ 1 (33,8%). Giảm tiểu cầu chỉ gặp 8,1% BN và chỉ gặp độ 1.

Với mức độ độc tính của các nghiên cứu như đã trình bày, chúng tôi thấy rằng cả 2 cách thức phối hợp hóa xạ đồng thời với Cisplatin hàng tuần và mỗi ba tuần đều có mức độ dung nạp chấp nhận được trên hệ huyết học.

### **\*Độc tính ngoài huyết học**

#### **✓ Độc tính trên gan, thận**

Trong nghiên cứu, chúng tôi không có trường hợp nào gặp độc tính trên gan, thận. Độc tính trên thận và gan là tác dụng phụ của HT nói chung, đặc biệt là của Cisplatin, là một trong các tác nhân có nhiều độc tính trên thận.

Tuy nhiên theo nhiều nghiên cứu, mức độ độc tính trên gan, thận của phác đồ hóa xạ dựa trên Cisplatin đều ít gặp với mức độ thấp. Theo Jagdis (2014), so sánh hóa xạ đồng thời với Cisplatin mỗi ba tuần và hàng tuần trên BN UTMH giai đoạn III-IVB, tỷ lệ độc tính trên thận độ 3 là 7,1% so với 2,2% [34]; Bùi Vinh Quang (2012), độc tính trên gan là 10,7% (chủ yếu độ I), và thận là 5,4% (độ I) [5]. Một số nghiên cứu khác trên UTMH giai đoạn II, cũng ghi nhận tỷ lệ độc tính thấp. Như Chen (2011) sử dụng Cisplatin hàng tuần: độc tính trên gan 0,0%, thận 0,9% [15]. Su (2016), sử dụng Cisplatin

hàng tuần và mỗi ba tuần, độc tính trên gan độ 3-4 gặp 16,1%; thận 4,9% [54]. Xu (2015), sử dụng Cisplatin hàng tuần, độc tính gan độ 1 là 2,3%; thận 0,0% [72].

Mặc dù chỉ có ít số liệu, nhưng chúng tôi thấy độc tính trên gan, thận dường như cao hơn ở những phác đồ hóa xạ dựa trên Cisplatin mỗi ba tuần.

#### ✓ *Viêm da*

Viêm da diện tia là một biến chứng cấp hay gặp và thường để lại biến chứng lâu dài do xơ hoá da và tổ chức dưới da vùng tia gây ảnh hưởng đến vận động cổ sau này. Trong vòng 2 tuần đầu sau điều trị, BN có thể cảm thấy da đỏ nhẹ, da trở nên mềm và nhạy cảm. Triệu chứng khô da và bong da có thể xuất hiện trong 3, 4 tuần. Sau đó, da tại vùng tia trở nên sẫm màu hơn do tác dụng của phóng xạ trên các tế bào sản xuất sắc tố của da. Khi bảo vệ da với các loại kem điều trị bỏng thì tác dụng phụ này cũng khó tránh khỏi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN gặp viêm da với độ 2 gặp chủ yếu 58,1%, độ 3 là 17,7%. So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy, tỷ lệ này cao hơn so với các tác giả ngoài nước. Theo Kim, độc tính độ 3-4 là 3,2% [37]; Lu là 4,5% [44]; Tao là 3,7% và 1,4% [57]; Lee 1,8% và 0,0% [42]; Chen là 11,2% [15]; Xu là 7,7% [71].

#### ✓ *Viêm niêm mạc*

Độc tính trên niêm mạc cũng là độc tính ngoài huyết học thường gặp, nó lại là độc tính kết hợp của cả HT và XT nên khi kết hợp hóa xạ đồng thời, tác dụng phụ trên niêm mạc thường tăng hơn rất nhiều so với XT đơn thuần, và độc tính này cũng là một trong những yếu tố gây trì hoãn hoặc ngưng điều trị ở các BN. Chúng tôi cũng gặp 100% BN có viêm niêm mạc, chủ yếu là độ 2 (61,3%), độ 3 là 24,2%, không gặp độ 4. So với một số các tác giả, chúng tôi thấy với phác đồ hóa xạ dựa trên Cisplatin hàng tuần, tỷ lệ độc tính độ 3,4 thường gặp cao hơn so với Cisplatin mỗi ba tuần. Theo tác giả Kim, tỷ lệ này

là 50% so với 48,1% [37]; Tao 31,5% so với 29,6% [57]; Lee 15,1% so với 12,5% [42]. Một số nghiên cứu khác về HT dựa trên Cisplatin hàng tuần, cũng cho kết quả tương tự như vậy. Theo Lu, viêm niêm mạc miệng là 27,3% [44]; Chen là 45,6% [15]; Xu (2015) là 46,4% [72]. Tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu sử dụng phác đồ Cisplatin mỗi ba tuần như theo Luo 0,0% [45]; Xu (2011) là 32,9% [71].

### ✓ *Nôn*

Nôn là độc tính của HT, đặc biệt với Cisplatin là một trong các tác nhân gây nôn nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nôn gặp ở 58,1% số BN, trong đó chủ yếu là độ I,II (48,4%), độ 3 chỉ chiếm 9,7% và không gặp độ 4. Tỷ lệ này có thấp hơn một chút theo tác giả Bùi Vinh Quang (nôn gặp 60,7%; độ I, II là 51,8%) [5], nhưng cao hơn so với kết quả của Đặng Huy Quốc Thịnh nôn gặp 26,8% (độ I,II) [7], tương đương với Phùng Thị Huyền (độ I, II: 50,0%) [4]. Điều này có thể lý giải là do liều lượng Cisplatin trong phác đồ hàng tuần thấp hơn so với phác đồ mỗi ba tuần. Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu khác.

**Bảng 4.2. So sánh mức độ nôn qua các nghiên cứu**

Nghiên cứu	Nôn độ 1-2 (%)		Nôn độ 3-4 (%)		p
	3 tuần	Hàng tuần	3 tuần	Hàng tuần	
Kim (2008) [37]	32,2	33,4	45,2	33,3	0,46
Tao (2014) [57]	51,9	56,1	3,7	0	0,295
Lee (2016) [42]	89,3	92,5	10,7	7,5	0,743
Xu (2011) [71]			6,6		
Luo (2014) [45]	60,8		2,9		
B.V. Quang (2012) [5]	51,8		8,9		
Lu (2010) [44]		90,9		9,1	
Chen (2011) [15]				8,6	

Nghiên cứu	Nôn độ 1-2 (%)		Nôn độ 3-4 (%)		p
	3 tuần	Hàng tuần	3 tuần	Hàng tuần	
P.T.Huyền (2006) [4]		50,0		9,5	
Đ.H.Q. Thịnh (2012) [7]		21,5		0,8	
Nghiên cứu này		48,4		9,7	

#### 4.2.4.2. Biến chứng xạ mạn

Xạ trị cho UTVMH là một thách thức vì cấu trúc giải phẫu bao quanh vòm mũi họng là các tổ chức nhạy cảm với XT như thân não, tủy sống, trục dưới đồi, tuyến yên, thùy thái dương, mắt, tai giữa và tai trong, tuyến nước bọt. Ung thư vòm mũi họng có xu hướng xâm lấn và lan tràn vào vào các tổ chức bình thường này nên thể tích điều trị không phải lúc nào cũng theo một quy tắc cố định và việc bảo vệ các tổ chức lành lân cận nhạy cảm với XT trong khi xạ liều cao là rất khó. Các tổ chức quan trọng như thân não, ổ mắt, cột sống là được an toàn với việc che chắn đủ trong khi các tổ chức ít quan trọng hơn như tuyến nước bọt, và vùng tai sẽ bị tổn thương trong quá trình xạ. Đối với các BN giai đoạn sớm, vì họ có cơ hội sống thêm dài nên độc tính của XT ở các cơ quan ít quan trọng này sẽ ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của họ. Một số tác dụng phụ mạn tính của XT hay gặp là khô miệng, xơ hóa da vùng cổ, khít hàm, giảm thính lực.

#### **\*Khô miệng**

Khô miệng là biến chứng xạ mạn mà các BN XT vùng đầu mặt cổ gần như đều gặp phải, nó ảnh hưởng trực tiếp đến tiêu hóa của BN, như gây khó nuốt và góp phần dẫn tới suy dinh dưỡng ở BN ung thư vùng đầu mặt cổ nói chung và UTVMH nói riêng. Trong 56 BN còn sống trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn BN gặp biến chứng khô miệng (91,1%), trong đó độ 2 gặp nhiều nhất (35,7%), độ 3 gặp 21,5%. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của Bùi Vinh Quang (độ 3,4 là 23,2%) [5], thấp hơn của Đặng Huy

Quốc Thịnh (khô miệng độ 3,4 là 59,5%) [7]. Điều này có thể lý giải được là do nghiên cứu của chúng tôi và Bùi Vinh Quang được XT bằng máy gia tốc còn Đặng Huy Quốc Thịnh còn có một số BN XT bằng máy Cobalt. Tuy nhiên, khi sử dụng IMRT đã hạn chế rất nhiều biến chứng này, như theo tác giả Tao và Luo [45],[57]. Số liệu cụ thể ở bảng 4.4 dưới đây.

**Bảng 4.3. So sánh mức độ khô miệng qua các nghiên cứu**

Nghiên cứu	Khô miệng độ 1-2 (%)		Khô miệng độ 3-4 (%)		p
	3 tuần	Hàng tuần	3 tuần	Hàng tuần	
Tao (2014) [57]	86,4	79,5	0	0	0,498
Luo (2014) [45]	69,6		0		
B.V.Quang (2012) [5]	76,8		23,2		
Đ.H.Q.Thịnh (2012) [7]		17,9		59,5	
Nghiên cứu này		69,6		21,5	

#### **\*Xơ hóa da vùng cổ**

Xơ hóa da và tổ chức dưới da vùng cổ là biến chứng lâu dài của XT. Trường hợp nặng xơ hóa da có thể dẫn đến xơ cứng vùng cổ và khiến cho BN không quay được cổ. Các kỹ thuật xạ hiện đại đã giảm đáng kể tỷ lệ xơ cứng da và tổ chức da vùng cổ so với trước đây. Theo tác giả Ngô Thanh Tùng (2001) XT Cobalt, xơ hóa da và tổ chức dưới da vùng cổ gặp ở 50,9% BN trong đó 11,3% ảnh hưởng nặng nề dẫn đến không quay được cổ [8]. Theo Đặng Huy Quốc Thịnh tỷ lệ xơ hóa da vùng cổ là 74,4% (độ 3 là 37,2%) [7]. Với tác giả Bùi Vinh Quang, XT gia tốc, tỷ lệ này là 64,3%, không có độ 3 [5]. Tác giả Tao và Luo sử dụng IMRT cho thấy không gặp trường hợp nào có xơ hóa da độ 3-4 [45],[57]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ xơ hóa da là

48,2%, trong đó chỉ gặp độ 1 và 2, không gặp độ 3,4. Để so sánh với các tác giả cũng chưa thật sự phù hợp vì nghiên cứu của chúng tôi ở BN giai đoạn sớm hơn và thời gian theo dõi của chúng tôi ngắn hơn.

### **\*Khít hàm**

Xạ trị có thể gây xơ hóa khớp thái dương hàm và các cơ nhai dẫn đến khít hàm. Biến chứng này cũng như biến chứng khô miệng ảnh hưởng rất lớn đến vấn đề tiêu hóa và dinh dưỡng của BN. Mặc dù biến chứng này chủ yếu là do XT, nhưng khi kết hợp với HT, tỷ lệ biến chứng cũng tăng đáng kể. Theo Đặng Huy Quốc Thịnh, có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ khít hàm giữa hai nhóm hóa xạ đồng thời và XT đơn thuần (16,5% so với 3,5%, với  $p=0,025$ ). Khít hàm trong nghiên cứu của chúng tôi gặp ở 16,1% (chỉ gặp độ 1,2) [7].

Cũng tương tự như với các biến chứng xạ khác, khi thay thế bằng các kỹ thuật xạ hiện đại hơn như IMRT, tỷ lệ khít hàm giảm đi khá nhiều. Theo tác giả Chen (2011) tỷ lệ khít hàm chỉ là 1,7% (độ 3) [15], tác giả Luo (2014) tỷ lệ này là 2,9% (độ I) [45]. So với kỹ thuật 2D và 3D, IMRT, với việc phân bố liều tập trung cao tại vùng khối u và hạn chế liều vào những cấu trúc mô bình thường quan trọng, được chứng minh hiệu quả hơn trong việc kiểm soát tốt tại chỗ, tại vùng và hạn chế liều vào những cấu trúc mô bình thường quan trọng. Chính vì vậy, IMRT hiện tại được coi là một mũi nhọn và là điều trị chuẩn cho UTMH, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và tăng thời gian sống thêm cho BN UTMH.

#### **4.2.5. Chất lượng cuộc sống**

Chỉ định điều trị chính cho UTMH là xạ trị, tuy nhiên việc phối hợp với hóa trị đã cải thiện đáng kể kết quả điều trị và điều này đã được chứng minh qua nhiều các thử nghiệm trong thời gian qua. Bên cạnh các kết quả đạt được về sống thêm, các tác giả cũng ghi nhận việc có tăng đáng kể tỷ lệ các độc tính liên quan đến hóa xạ kết hợp so với XT đơn thuần. Các độc tính này

về lâu dài sẽ làm giảm chất lượng cuộc sống (CLCS) của BN. Đặc biệt đối với các BN UTVMH giai đoạn sớm, có cơ hội sống thêm kéo dài thì CLCS càng trở thành vấn đề quan trọng. Đây cũng là mối quan tâm lớn của các nhà lâm sàng và là một trong những mục đích cần hướng tới khi lựa chọn các phương thức điều trị mới. Ngoài việc đánh giá kết quả sống thêm cũng như các độc tính cấp và biến chứng mãn, chúng tôi cung cấp thêm một số thông tin về CLCS của BN UTVMH giai đoạn IIB sau điều trị để góp phần đánh giá đầy đủ hơn về kết quả điều trị của liệu pháp HXĐT.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi lập sẵn có 4 mức độ khác nhau theo mẫu của EORTC QLQ-C30 (dành cho sức khỏe chung) và QLQ H&N35 (dùng cho các BN ung thư đầu cổ) vì 2 bộ câu hỏi này đã được dịch ra nhiều thứ tiếng trên thế giới, có giá trị, được sử dụng rộng rãi, có tính thống nhất mang tính quốc tế và đã được kiểm chứng bởi nhiều nghiên cứu trên số lượng lớn BN.

#### *4.2.5.1. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30*

Điểm CLCS tổng thể 61,1; điểm 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 sánh với một số kết quả của các tác giả nghiên cứu về CLCS của BN UTVMH, với số điểm là 61,1; điểm CLCS tổng thể trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức trung bình, chấp nhận được. Theo một số tác giả, điểm số này có kết quả như sau: tác giả: Fang (2010): điểm CLCS tổng thể là 52,9 (điều trị hóa xạ tính chung các kỹ thuật 2DRT, 3DCRT, IMRT) [20]; Huang (2015): điểm CLCS tổng thể là 66 ở nhóm hóa xạ với kỹ thuật IMRT và 52 ở nhóm hóa xạ không dùng IMRT [32]; tác giả Hong (2015): 74,2 (tính chung tất cả các BN UTVMH) [30]. Theo các tác giả này thì BN được XT bằng kỹ thuật IMRT cho CLCS tổng thể tốt hơn [32]. Tuy nhiên, đôi

tượng của các nghiên cứu này là BN ở tất cả các giai đoạn nên so sánh của chúng tôi chưa thực sự phù hợp.

Với UTVMH giai đoạn II, có tác giả Pan (2017) cũng đánh giá CLCS của BN sau điều trị [49]. Tác giả so sánh CLCS của BN được điều trị bằng xạ đơn thuần với HXĐT (55 BN XT đơn thuần và 51 BN HXĐT). Khi so sánh điểm số về CLCS chúng tôi thấy có một số điểm tương đương như: điểm CLCS tổng thể 67,8; điểm chức năng hoạt động là 80,3; điểm 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. Tuy nhiên, các chỉ số này vẫn thấp hơn so với các BN XT đơn thuần với các kết quả của các chỉ số chất lượng cuộc sống tổng thể, chức năng hoạt động, chức năng làm việc, chức năng cảm xúc, chức năng nhận thức và chức năng xã hội lần lượt là 76,7; 87,4; 87,9; 82,3; 77,9 và 78,8 (tính chung xạ 2DRT và IMRT). Trong đó, sự khác biệt của các chỉ số chất lượng cuộc sống tổng thể, chức năng hoạt động, chức năng làm việc và chức năng cảm xúc là có ý nghĩa thống kê. Khi xét riêng về XT IMRT cũng cho kết quả tốt hơn với số điểm lần lượt là: 86,3; 97,6; 98,8; 92,2; 95,2 và 98,8.

Về các chỉ số triệu chứng, các triệu chứng theo QLQ C30 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). Cũng giống như các chỉ số về chức năng, các số điểm của chúng tôi cũng gần tương tự với tác giả Pan đối với nhóm hóa xạ đồng thời; nhưng khi so với nhóm XT đơn thuần thì vẫn kém hơn nhiều (với các điểm về tài chính, chán ăn, mệt mỏi, mất ngủ ở nhóm XT đơn thuần lần lượt là: 27,3; 8,5; 18,6; 34,6). Trong các chỉ số này, chúng tôi thấy có sự khác biệt đáng kể về chỉ số chán ăn, chỉ số này kém hơn rất nhiều so với của tác giả Pan (nhóm HXĐT 7,19; nhóm XT đơn thuần: 8,5) [49].

Bệnh nhân sau XT vào vùng đầu cổ gặp nhiều biến chứng tại họng miệng ảnh hưởng đến vấn đề dinh dưỡng và dinh dưỡng kém cũng góp phần



vào việc chán ăn. Để khắc phục điều này, cần phải có chế độ dinh dưỡng cũng như chế độ chăm sóc phù hợp. Tuy nhiên, với điều kiện hiện tại của người Việt Nam, đặc biệt với những BN nghèo ở vùng nông thôn thì vấn đề kinh tế và chăm sóc cho người bệnh còn gặp nhiều khó khăn, có lẽ là như vậy nên chỉ số này tương đối có sự khác biệt. Chỉ số đánh giá về tình trạng mệt mỏi cũng rất đáng quan tâm. Mệt mỏi là vấn đề thường gặp ở các BN ung thư sau điều trị, nó có thể kéo dài và ảnh hưởng đến các chức năng làm việc hay hoạt động hàng ngày, cũng như ảnh hưởng đến sức khỏe tinh thần của BN, làm tăng những cảm giác lo lắng hay trầm cảm cho người bệnh. Chỉ số này trong nghiên cứu của chúng tôi còn khá cao (29,8).

#### 4.2.5.2. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35

Đối với các chỉ số triệu chứng vùng đầu cổ theo QLQ H&N35, các chỉ số không tốt lần lượt là: khô miệng (59,3); nước bọt quá ít (49,3); vấn đề về răng (34,5); giảm cân (31,5); cảm giác ồm (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 vấn đề tiêu hóa và dinh dưỡng và đây cũng là các chỉ số cơ bản ảnh hưởng đến CLCS nói chung của BN UTVMH. So sánh với tác giả Pan, chúng tôi thấy các điểm số này phần lớn đều kém hơn với các chỉ số về khô miệng, nước bọt quá ít, vấn đề răng, giảm cân, cảm giác ồm, khó nuốt ở nhóm HXĐT lần lượt là: 39,2; 7,8; 32,0; 13,7; 15,7; 17,5 và nhóm XT đơn thuần (tính chung cả 2 kỹ thuật 2DRT và IMRT): 39,4; 4,9; 27,9; 5,5; 13,3; 14,1. Khi so sánh giữa hai kỹ thuật xạ trong nhóm XT đơn thuần, tác giả cũng thấy IMRT cho kết quả CLCS về các triệu chứng đầu cổ cải thiện hơn với các chỉ số về khô miệng, nước bọt quá ít, 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. Tác giả nhận xét, hóa xạ đồng thời làm giảm CLCS của BN UTVMH giai đoạn II so với XT đơn thuần [49].

Với các kết quả ban đầu ghi nhận, chúng tôi thấy, mặc dù còn có các điểm số xấu về triệu chứng đầu cổ như khô miệng, khó nuốt hay nước bọt quánh và vấn đề về răng làm giảm chất CLCS của BN nhưng nhìn chung điểm CLCS của BN trong nghiên cứu là chấp nhận được, nhất là ở các chỉ số chất lượng cuộc sống tổng thể (với cách tính số điểm càng cao càng tốt, cao nhất là 100).

**Như vậy, với các số liệu trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy:**

Hóa xạ trị đồng thời có hiệu quả với sống thêm trong UTVMH giai đoạn IIB. Phác đồ kết hợp với Cisplatin hàng tuần dễ thực hiện, phù hợp với sự dung nạp của bệnh nhân. Tuy nhiên còn một số hạn chế nhất định của nghiên cứu đó là:

- Các nghiên cứu qua các thời kỳ khác nhau sử dụng cách phân chia giai đoạn khác nhau nên gây khó khăn khi so sánh kết quả điều trị.

- Với UTVMH giai đoạn sớm, tỷ lệ thất bại trong 5 năm đầu thường thấp, nhưng do thời lượng nghiên cứu ngắn nên số liệu của chúng tôi chưa thật phù hợp khi đưa ra so sánh với các tác giả khác để có thể khẳng định một cách đầy đủ về kết quả điều trị của phác đồ.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 62 trường hợp UTVMH giai đoạn IIB điều trị hóa xạ đồng thời 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

#### 1.1. Đáp ứng điều trị

- Tỷ lệ đáp ứng tại u: ĐUHT 96,8%, đáp ứng một phần 3,2%.
- Tỷ lệ đáp ứng tại hạch: ĐUHT là 94,6%, đáp ứng một phần là 5,4%.
- Tỷ lệ đáp ứng chung: ĐUHT là 93,5%, đáp ứng một phần là 6,5%.

#### 1.2. Kết quả sống thêm

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1, 2, 3 năm lần lượt là 100%; 93,4% và 88,7%. Thời gian sống thêm trung bình là 37,5 tháng.
- Tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh là 86,0%.
- Qua phân tích đơn biến: các yếu tố như xâm lấn khoảng cận hầu, kích thước hạch  $\geq 3-6\text{cm}$ , trì hoãn điều trị  $> 2$  tuần là các yếu tố tiên lượng xấu cho thời gian sống thêm ( $p < 0,05$ ).
- Qua phân tích hồi qui đa biến Cox, xâm lấn khoảng cận hầu và kích thước hạch là hai yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm.

### 2. Tác dụng phụ của phác đồ

- Độc tính đối với huyết học độ 3 gồm: giảm bạch cầu là 9,7%; giảm bạch cầu hạt là 9,7%. Độc tính ngoài huyết học độ 3 gồm viêm da là 17,7%; viêm niêm mạc là 24,2%; nôn là 9,7%. Độc tính độ 4 trên bạch cầu hạt là 1,6%.
- Độc tính trên gan và thận không gặp.

- 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%. Các biến chứng muộn không gặp độ 4.

- Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể là 61,1. Các chỉ số triệu chứng theo EORTC QLQ C30 có số điểm tốt là điểm chức năng hoạt động (80,5) và điểm 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). Các chỉ số triệu chứng có số điểm tồi theo EORTC H&N35 là khô miệng (59,3); nước bọt quánh (49,3); răng miệng (34,5) và 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 UTMH giai đoạn IIB.

2. Triển khai tiếp nghiên cứu so sánh điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB bằng các kỹ thuật xạ hiện đại khác có hay không kết hợp với hóa 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.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. Lê Chính Đại (2007), *Nghiên cứu điều trị phối hợp hóa-xạ trị và xạ trị đơn thuần bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0)*, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Văn Hiếu (2015), "Ung thư vòm mũi họng", *Ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 107-120.
3. Trần Hùng (2009), *Đánh giá kết quả bước đầu hóa xạ trị cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB-IVB tại bệnh viện K năm 2007*, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Phùng Thị Huyền (2006), *Đánh giá kết quả bước đầu phác đồ hóa xạ trị đồng thời trên bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn III,IV (N2-3,M0) tại bệnh viện K*, Trường Đại học Y Hà nội.
5. Bùi Vinh Quang (2012), *Nghiên cứu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa xạ trị gia tốc 3 chiều (3D) theo hình dạng khối u*, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Phạm Lâm Sơn (2010), *Đánh giá kết quả điều trị phối hợp hóa xạ trị trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IV tại bệnh viện K*, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
7. Đặng Huy Quốc Thịnh (2012), *Hóa-xạ trị đồng thời carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng*, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
8. Ngô Thanh Tùng (2001), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả xạ trị ung thư biểu mô vòm họng tại Bệnh viện K giai đoạn 1993-1995*, , Trường Đại học Y Hà Nội.

9. Ngô Thanh Tùng, Nguyễn Văn Tuyên (2015), "Ung thư vòm mũi họng", in Diêu, Bùi, Editor, *Xạ trị một số bệnh ung thư đầu mặt cổ*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, pp. 95-127.
10. Nguyễn Văn Tuyên, Nguyễn Tuyết Mai (2013), "Kết quả xạ trị gia tốc ung thư vòm mũi họng giai đoạn I-II tại Bệnh viện K", *Tạp chí Y học thực hành*. 864(3), tr. 59-61.

## TIẾNG ANH

11. Al-Sarraf, M., LeBlanc, M., Giri, P. G., et al. (1998), "Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099", *J Clin Oncol*. 16(4), pp. 1310-1317.
12. Blanchard, P., Lee, A., Marguet, S., et al. (2015), "Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis", *Lancet Oncol*. 16(6), pp. 645-655.
13. Chan, A. T., Leung, S. F., Ngan, R. K., et al. (2005), "Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma", *J Natl Cancer Inst*. 97(7), pp. 536-539.
14. Chen, K. H., Zhu, X. D., Li, L., et al. (2016), "Comparison of the efficacy between concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy alone for stage II nasopharyngeal carcinoma", *Oncotarget*. 7(42), pp. 69041-69050.
15. Chen, Q. Y., Wen, Y. F., Guo, L., et al. (2011), "Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal

- carcinoma: phase III randomized trial", *J Natl Cancer Inst.* 103(23), pp. 1761-1770.
16. Cheng, S. H., Tsai, S. Y., Yen, K. L., et al. (2005), "Prognostic significance of parapharyngeal space venous plexus and marrow involvement: potential landmarks of dissemination for stage I-III nasopharyngeal carcinoma", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 61(2), pp. 456-465.
  17. Chua, D. T., Ma, J., Sham, J. S., et al. (2006), "Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: Subgroup analysis of two Phase III trials", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 65(5), pp. 1300-1306.
  18. Chua, D. T., Sham, J. S., Kwong, D. L., et al. (2003), "Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma", *Cancer.* 98(1), pp. 74-80.
  19. Du, X. J., Tang, L. L., Mao, Y. P., et al. (2016), "Circulating EBV DNA, Globulin and Nodal Size Predict Distant Metastasis after Intensity-Modulated Radiotherapy in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma", *J Cancer.* 7(6), pp. 664-670.
  20. Fang, F. M., Tsai, W. L., Chien, C. Y., et al. (2010), "Pretreatment quality of life as a predictor of distant metastasis and survival for patients with nasopharyngeal carcinoma", *J Clin Oncol.* 28(28), pp. 4384-4389.
  21. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold, M, Curran D, Bottomley A *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*, Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.



22. Feng, Bing-Jian (2013), "Descriptive, environmental and genetic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma", in Busson, Pierre, Editor, *Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology*, Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, New York, pp. 23-41.
23. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2012), *Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012*, International Agency for Research on Cancer, accessed, from <http://globocan.iarc.fr/>.
24. Fortin, A., Bairati, I., Albert, M., et al. (2002), "Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 52(4), pp. 929-936.
25. Guo, Q., Lu, T., Lin, S., et al. (2016), "Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with Stage II in intensity-modulated radiation therapy era", *Jpn J Clin Oncol.* 46(3), pp. 241-247.
26. Halperin, Edward C., Wazer, David E., Perez, Carlos A., et al. (2013), *Perez and Brady's Principles and practice of Radiation oncology*, Vol. 6th, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia.
27. Heng, D. M., Wee, J., Fong, K. W., et al. (1999), "Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma", *Cancer.* 86(10), pp. 1912-1920.
28. Ho, F. C., Tham, I. W., Earnest, A., et al. (2012), "Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence", *BMC Cancer.* 12, p. 98.

29. Ho, H. C., Lee, M. S., Hsiao, S. H., et al. (2008), "Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma", *Acta Otolaryngol.* 128(7), pp. 790-798.
30. Hong, J. S., Tian, J., Han, Q. F., et al. (2015), "Quality of life of nasopharyngeal cancer survivors in China", *Curr Oncol.* 22(3), pp. e142-147.
31. Hong, M. H., Mai, H. Q., Min, H. Q., et al. (2000), "A comparison of the Chinese 1992 and fifth-edition International Union Against Cancer staging systems for staging nasopharyngeal carcinoma", *Cancer.* 89(2), pp. 242-247.
32. Huang, T. L., Chien, C. Y., Tsai, W. L., et al. (2016), "Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy", *Head Neck.* 38 Suppl 1, pp. E1026-1032.
33. Institute, National Cancer (2010), "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V.4.0".
34. Jagdis, A., Laskin, J., Hao, D., et al. (2014), "Dose delivery analysis of weekly versus 3-weekly cisplatin concurrent with radiation therapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC)", *Am J Clin Oncol.* 37(1), pp. 63-69.
35. John D, Wilkes (2001), "Head and Neck cancer. ", *The chemotherapy source book*, pp. 70-76.
36. Kang, M. K., Oh, D., Cho, K. H., et al. (2015), "Role of Chemotherapy in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Curative Radiotherapy", *Cancer Res Treat.* 47(4), pp. 871-878.

37. Kim, T. H., Ko, Y. H., Lee, M. A., et al. (2008), "Treatment outcome of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the patients with locally advanced nasopharyngeal cancer", *Cancer Res Treat.* 40(2), pp. 62-70.
38. Lee, A. W., Lau, W. H., Tung, S. Y., et al. (2005), "Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group", *J Clin Oncol.* 23(28), pp. 6966-6975.
39. Lee, A. W., Ng, W. T., Chan, L. K., et al. (2012), "The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement", *Oral Oncol.* 48(10), pp. 1007-1013.
40. Lee, A. W., Sze, W. M., Au, J. S., et al. (2005), "Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 61(4), pp. 1107-1116.
41. Lee, A. W., Tung, S. Y., Chan, A. T., et al. (2006), "Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma", *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 66(1), pp. 142-1451.
42. Lee, J. Y., Sun, J. M., Oh, D. R., et al. (2016), "Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02)", *Radiother Oncol.* 118(2), pp. 244-250.

43. Lo, Simon S. and Lu, Jiade J. (2010), "Natural History, Presenting Symptoms, and Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma", *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 41-51.
44. Lu, H., Chen, J., Huang, B., et al. (2010), "Feasibility and efficacy study of weekly cisplatin with concurrent intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: preliminary results", *Oral Oncol.* 46(10), pp. 743-747.
45. Luo, S., Zhao, L., Wang, J., et al. (2014), "Clinical outcomes for early-stage nasopharyngeal carcinoma with predominantly WHO II histology treated by intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy in nonendemic region of China", *Head Neck.* 36(6), pp. 841-847.
46. Network, National Comprehensive Cancer (2014), *Treatment Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers*, Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf). Accessed August 14, 2015, accessed.
47. Nicholls, John and Niedobitek, and Gerald (2013), "Histopathological diagnostic of nasopharyngeal carcinoma: Looking beyond the Blue Book", in Busson, Pierre, Editor, *Nasopharyngeal Carcinoma Keys for Translational Medicine and Biology*, Springer Science+Business Media, pp. 10-22.
48. Pan, X. B., Chen, K. H., Huang, S. T., et al. (2017), "Comparison of the efficacy between intensity-modulated radiotherapy and two-dimensional conventional radiotherapy in stage II nasopharyngeal carcinoma", *Oncotarget.* 8(44), pp. 78096-78104.

49. Pan, X. B., Huang, S. T., Chen, K. H., et al. (2017), "Concurrent chemoradiotherapy degrades the quality of life of patients with stage II nasopharyngeal carcinoma as compared to radiotherapy", *Oncotarget*. 8(8), pp. 14029-14038.
50. Pan, X. B., Huang, S. T., Chen, K. H., et al. (2017), "Chemotherapy use and survival in stage II nasopharyngeal carcinoma", *Oncotarget*. 8(60), pp. 102573-102580.
51. Shi, Q., Shen, C., Kong, L., et al. (2014), "Involvement of both cervical lymph nodes and retropharyngeal lymph nodes has prognostic value for N1 patients with nasopharyngeal carcinoma", *Radiat Oncol*. 9, p. 7.
52. Song, C. H., Wu, H. G., Heo, D. S., et al. (2008), "Treatment outcomes for radiotherapy alone are comparable with neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma", *Laryngoscope*. 118(4), pp. 663-670.
53. Su, S. F., Han, F., Zhao, C., et al. (2012), "Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 82(1), pp. 327-333.
54. Su, Z., Mao, Y. P., Tang, J., et al. (2016), "Long-term outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT: a retrospective study", *Tumour Biol*. 37(4), pp. 4429-4438.
55. Sze, H., Blanchard, P., Ng, W. T., et al. (2015), "Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma - Current Recommendation and Controversies", *Hematol Oncol Clin North Am*. 29(6), pp. 1107-1122.

56. Tang, L. L., Sun, Y., Mao, Y. P., et al. (2014), "Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy", *Radiother Oncol*, pp. 404-408.
57. Tao, C. J., Lin, L., Zhou, G. Q., et al. (2014), "Comparison of long-term survival and toxicity of cisplatin delivered weekly versus every three weeks concurrently with intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma", *PLoS One*. 9(10), p. e110765.
58. Teo, P., Lee, W. Y., and Yu, P. (1996), "The prognostic significance of parapharyngeal tumour involvement in nasopharyngeal carcinoma", *Radiother Oncol*. 39(3), pp. 209-221.
59. Tham, Ivan W. K. and Lu, Jiade J. (2010), "Post-treatment Follow-Up of Patients 18 with Nasopharyngeal Cancer", *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 233-240.
60. Tham, Ivan Weng Keong, Lin, Shaojun, Pan, Jianji, et al. (2010), "Intensity-Modulated Radiation Therapy Without Concurrent Chemotherapy for Stage IIB Nasopharyngeal Cancer", *American Journal of Clinical Oncology*. 33(3), pp. 294-299.
61. Therasse (2000), "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors ", *Journal of the National Cancer Institute* 92(3), pp. 205-216.
62. Toya, R., Murakami, R., Saito, T., et al. (2016), "Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: the predictive value of interim survival assessment", *J Radiat Res*. 57(5), pp. 541-547.
63. Tsao, S. W., Yip, Y. L., Tsang, C. M., et al. (2014), "Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma", *Oral Oncol*. 50(5), pp. 330-338.

64. UICC (2002), *Classification of malignant Tumors*.
65. Wei, K. R., Yu, Y. L., Yang, Y. Y., et al. (2010), "Epidemiological trends of nasopharyngeal carcinoma in China", *Asian Pac J Cancer Prev*. 11(1), pp. 29-32.
66. Wong, F. C., Ng, A. W., Lee, V. H., et al. (2010), "Whole-field simultaneous integrated-boost intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 76(1), pp. 138-145.
67. Xiao, G. L., Gao, L., and Xu, G. Z. (2002), "Prognostic influence of parapharyngeal space involvement in nasopharyngeal carcinoma", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 52(4), pp. 957-963.
68. Xiao, W. W., Han, F., Lu, T. X., et al. (2009), "Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 74(4), pp. 1070-1076.
69. Xu, C., Zhang, L. H., Chen, Y. P., et al. (2017), "Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: A Systemic Review and Meta-analysis of 2138 Patients", *J Cancer*. 8(2), pp. 287-297.
70. Xu, P., Min, Y., Blanchard, P., et al. (2017), "Incidence of small lymph node metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma: Clinical implications for prognosis and treatment", *Head Neck*. 39(2), pp. 305-310.
71. Xu, T., Hu, C., Wang, X., et al. (2011), "Role of chemoradiotherapy in intermediate prognosis nasopharyngeal carcinoma", *Oral Oncol*. 47(5), pp. 408-413.

72. Xu, T., Shen, C., Zhu, G., et al. (2015), "Omission of Chemotherapy in Early Stage Nasopharyngeal Carcinoma Treated with IMRT: A Paired Cohort Study", *Medicine (Baltimore)*. 94(39), p. e1457.
73. Zhang, F., Zhang, Y., Li, W. F., et al. (2015), "Efficacy of Concurrent Chemotherapy for Intermediate Risk NPC in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era: a Propensity-Matched Analysis", *Sci Rep.* 5, p. 17378.
74. Zhang, L. N., Gao, Y. H., Lan, X. W., et al. (2015), "Propensity score matching analysis of cisplatin-based concurrent chemotherapy in low risk nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era", *Oncotarget*. 6(41), pp. 44019-44029.