

## ĐẶT VẤN ĐỀ

UTVMH loại có mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa đáp ứng tốt với cả hóa trị và xạ trị. Tại Việt Nam, typ này chiếm đến 90% trong các loại UTVMH. Do đó, hiện nay hóa xạ trị đồng thời cho UTVMH GĐ tiến xa tại chỗ, tại vùng được xem là điều trị tiêu chuẩn. Tuy nhiên, bên cạnh việc cải thiện kết quả điều trị, hóa xạ trị đồng thời cũng gây ra nhiều độc tính cấp, có thể chiếm từ 15-25%. Mức độ gia tăng độc tính thay đổi theo cách phối hợp hóa xạ trị đồng thời với hóa trị xen kẽ hay liên tục mỗi tuần, đơn hóa chất hay đa hóa chất, liều thấp hay liều cao. Việt Nam là một nước đang phát triển, do hạn chế về thể chất cũng như khó khăn trong theo dõi, chăm sóc và xử trí các độc tính liên quan điều trị thì việc tìm ra một phác đồ hóa xạ trị vừa có hiệu quả trong kiểm soát bệnh vừa có thể kiểm soát an toàn các độc tính là rất cần thiết. Gần đây, theo các báo cáo TNLS của FNCA, người bệnh UTVMH GĐ IIIB-IVB được điều trị theo phác đồ hóa chất hỗ trợ trước với cisplatin ( $80\text{mg}/\text{m}^2$  da) và 5FU ( $1000\text{mg}/\text{m}^2$  da), sau đó hóa xạ trị hàng tuần với liều thấp cisplatin ( $30\text{mg}/\text{m}^2$  da). Thử nghiệm phase II đã đem lại hiệu quả khá cao về tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và tại vùng cho người bệnh, tỷ lệ đáp ứng khá cao với điều trị và hạn chế các độc tính mà hóa chất và xạ trị gây ra. Từ kết quả đáng khích lệ của những nghiên cứu trên chúng tôi đã mạnh dạn lần đầu tiên áp dụng phác đồ này của FNCA tại bệnh viện K trung ương từ năm 2011 đồng thời thực hiện đề tài: “Nghiên cứu phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng giai đoạn di căn hạch N2,3 M0 tại Bệnh viện K” với mục tiêu:

1. **Đánh giá kết quả phác đồ hóa xạ trị đồng có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng có mô bệnh học là typ III giai đoạn di căn hạch N2, 3 M0.**
2. **Đánh giá một số độc tính của hóa xạ trị trong phác đồ này.**

### Những đóng góp mới của đề tài

Đây là một nghiên cứu ứng dụng phác đồ mới trong điều trị ung thư vòm mũi họng ở nước ta. Kết quả nghiên cứu cho thấy đây là phương pháp có kết quả tốt và an toàn: 100% người bệnh hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị trước, cũng như được xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch cổ di căn. Có 87,3% hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chung là 84,6%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 84,6%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 76,3%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 82,4%, tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm đạt

68,5%. Tỷ lệ tái phát là 12,4%, tỷ lệ di căn là 16,5%. Tỷ lệ độc tính cấp và mạn tính độ III, IV thấp. Giai đoạn hóa trị trước: giảm Hgb độ III là 2,1%, giảm bạch cầu độ III là 1%, giảm bạch cầu hạt độ III là 8,2%, độ IV là 2,1%, giảm tiểu cầu độ IV là 1,0%, buồn nôn độ III là 6,2%, độ IV là 4,1%, nôn độ III là 9,3%, độ IV là 2,1%, rụng tóc độ III là 2,1%, ỉa chảy độ III là 7,2%. Giai đoạn hóa xạ trị đồng thời: giảm bạch cầu độ III là 1,1%, giảm bạch cầu hạt độ III là 2,2%, giảm tiểu cầu độ III là 1,1%, độ IV là 1,1%, buồn nôn độ III là 5,2%, nôn độ III là 3,3%, độ IV là 2,2%, viêm miệng độ III (2,2%), rụng tóc độ III (46,7%), viêm niêm mạc độ III (3,3%), viêm tuyến nước bọt độ III (3,3%). Sau 12 tháng biến chứng tuyến nước bọt độ III là 16,8%. Không có bệnh nhân tử vong liên quan đến điều trị.

#### **Bố cục của luận án**

Luận án gồm 126 trang, 33 bảng, 16 biểu đồ; 126 tài liệu tham khảo trong đó có 115 tài liệu nước ngoài. Phần đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 37 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang, kết quả nghiên cứu 28 trang, bản luận 38 trang, kết luận 2 trang.

### **CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Dịch tễ học**

##### **Sự phân bố theo vùng địa lý**

Theo Parkin & CS, UTMVH có thể gặp ở nhiều quốc gia. Dựa trên tỷ lệ mắc của UTMVH, người ta phân chia các vùng có tỷ lệ mắc cao, trung bình và thấp. Những vùng có tỷ lệ mắc cao là miền nam Trung Quốc, Hong Kong. Quảng Đông có tỷ lệ mắc cao nhất thế giới với 20-50/100.000 ở nam giới. Theo số liệu của Cơ quan NC ung thư quốc tế, hàng năm trên toàn thế giới có khoảng 80.000 ca UTMVH mới và 50.000 ca tử vong, Trung Quốc chiếm đến 40%. Những vùng có tỷ lệ mắc ở mức trung bình bao gồm các nước Đông Nam Á, Việt Nam..., dân Eskimos ở Bắc cực, Bắc Phi và Trung đông.

**Sự phân bố theo tuổi và giới:** UTMVH gặp nhiều ở nam hơn nữ. Theo Parkin & CS tỷ lệ này là 2-3:1. Tỷ lệ này không khác biệt so với vùng dịch tễ hoặc không phải dịch tễ. Tuy nhiên, có sự khác biệt rõ rệt về phân bố tuổi mắc bệnh UTMVH ở vùng dịch tễ và các vùng địa lý khác.

**Sự phân bố theo chủng tộc:** UTMVH gặp nhiều nhất ở dân da vàng, kế đến là dân da sậm màu, cuối cùng là dân da trắng.

**Yếu tố gia đình:** UTMVH là loại ung thư có yếu tố gia đình.

IVb (N2,3M0) with histopathologic type III to improves treatment outcomes, prolongs survival, decreases recurrence, metastasis, and minimizes toxicities during treatment.

recurrence occurred in lymph nodes (75.0%). The most common metastatic site is lung (43.8%). The mean time to detect recurrence was  $29.7 \pm 21.8$  months, the mean time to detect metastases was  $25.8 \pm 18.5$  months.

**2. Toxicity of the regimen:** Toxicity of the regimen is mild and the incidence is low.

Toxicity to hematopoietic system: Adjuvant CT stage: decreased Hgb level III was 2.1%, grade III leukocytopenia was 1%, grade III and IV neutropenia was 8.2% and 2.1% , thrombocytopenia grade IV was 1.0%. At the stage of CCRT: Grade III leucocytopenia was 1.1%, grade III neutropenia was 2.2%, grade III, IV thrombocytopenia was 1.1% and 1.1%

Toxicity outside hematopoietic system. Adjuvant CT stage: increase serum urea level I was 14.4%, increase creatinine level I was 7.2%, 1% with increase AST level I, nausea grade III, IV was 6.2% and 4.1%, vomiting grade III and IV were 9.3% and 2.1 % , grade III hair loss was 2.1%, grade III diarrhea was 7.2%. At the stage of CCRT, increase serum urea level I were 15.6%, increase creatinine level was 23.3% and 1.1% with increase AST level I. Nausea grade III was 5.2%, vomiting grade III and IV were 3.3% and 2.2% stomatitis grade III was 2.2%, hair loss grade III was 46.7%, mucositis grade III was 3.3%, salivary glanditis grade III was 3.3%.

Chronic complications: After 6 months: cutaneous complications grade I, II (63.5%); subcutaneous complications grade I, II (45.9%); mucositis grade I (40.0%); salivary glanditis grade I, II (84.7%); esophageal complications grade I (36.5%); After 12 months: cutaneous complications I, II (100%); subcutaneous complications grade I, II (100%); mucositis (19.3%); salivary glanditis grade I, II (83.2%), grade III (16.8%); esophageal complications grade I (32.5%).

### PROPOSAL

CRRT with neoadjuvant chemotherapy should be widely applied in treatment in Vietnam for patients with NPC stage III,

## 1.2. Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

**1.2.1. Lâm sàng:** Nhức đầu; hạch cổ; triệu chứng mũi; triệu chứng tai; triệu chứng thần kinh; triệu chứng mắt; hội chứng cận ung thư; các hội chứng thần kinh: Hội chứng Jacod; Hội chứng Villaret; Hội chứng Trotter; các triệu chứng khác.

### 1.2.2. Cận lâm sàng

Nội soi vòm bằng ống soi mềm; ống cứng phóng đại

Chẩn đoán hình ảnh: Chụp XQ qui ước; Siêu âm vùng cổ; Chụp CT; Chụp MRI; Chụp SPECT; PET/CT; Huyết học: IgA/VCA; IgA/EA; IgA/EBNA; Chẩn đoán mô bệnh học

**1.3. Chẩn đoán xác định:** Triệu chứng lâm sàng; hình ảnh khối u trên CT, MRI, PET/CT; kết quả mô bệnh học tại u và hạch.

**1.4. Chẩn đoán giai đoạn:** Phân loại TNM theo UICC/ AJCC2010

**1.5. Điều trị:** Xạ trị; hóa trị; hóa xạ trị phối hợp; điều trị đích.

**1.6. Các yếu tố tiên lượng:** GD u nguyên phát; GD hạch; tuổi; giới; các yếu tố tiên lượng mô học.

### 1.7. Các nghiên cứu về hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng

**Các nghiên cứu nước ngoài:** Ngày nay, có rất nhiều NC pha III ở các nước trong và ngoài vùng dịch tễ như: Al-Amro A& CS (2005, Saudi Arabia) đánh giá hiệu quả của hóa trị hỗ trợ trước cisplatin và epirubicin kế tiếp theo là hóa trị cisplatin đồng thời với xạ trị ở những người bệnh UTMH tiến triển. Lee CC & CS (2009). Điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời với hóa trị bổ xung cho UTMH có nguy cơ cao. Kong L & CS (2010, Thượng Hải-Trung Quốc) sử dụng phác đồ hoá trị hỗ trợ trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời cho UTMH tiến triển. Komatsu M & CS (2012) so sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời với hóa trị trước theo sau là xạ trị đơn thuần ở người bệnh UTMH. Kong L & CS (2013, Thượng hải Trung Quốc) đã NC hiệu quả của hóa trị hỗ trợ trước bằng taxan, cisplatin, và 5-fluorouracil (5-FU) tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời, trong 2 thử nghiệm lâm sàng pha 2 cho UTMH GD III và IVA / IVB.

**Một số nghiên cứu trong nước:** Bùi Vinh Quang (2012) áp dụng phác đồ NCCN kết hợp kỹ thuật xạ trị 3D cho UTMH GD III, IV. Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) áp dụng theo phác đồ của FNCA thấy sống thêm toàn bộ 3 năm 80,6%, sống thêm toàn bộ 5 năm 64%. Tuy nhiên, tỷ lệ thất bại sau điều trị do di căn xa còn cao 23,1%.

Nhìn chung, trong vòng gần hai thập niên qua có nhiều NC khác nhau cùng đi đến kết luận rằng hóa xạ trị đồng thời cho cho UTMH GD tiến triển tại chỗ, tại vùng đem lại kết quả lâm sàng tốt hơn so với xạ trị đơn thuần

## CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh UTMH GD III-IVb (N2,3 M0) mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa đủ tiêu chuẩn chọn tại Khoa Xạ I và nội I Bệnh viện K trung ương từ tháng 9/2011 đến tháng 11/2015, được điều trị bằng phác đồ hóa trị trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần,

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

#### 2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu dự kiến được tính theo công thức sau:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p \cdot (1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó: n: số người bệnh cần có để đảm bảo số liệu NC có đủ độ tin cậy;  $\varepsilon$ : mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, lấy  $\varepsilon = 0,15$ ;  $\alpha$ : mức nghĩa thống kê = 0,05;  $Z_{(1-\alpha/2)}$ : giá trị thu được từ bảng Z, tương ứng  $\alpha = 0,05$  thì  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ ; p: tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm của NC trước với phác đồ điều trị gần tương tự ( $p = 0,66$ ). Qua tính toán chúng tôi xác định cỡ mẫu dự kiến tối thiểu là 88 người bệnh.

#### 2.2.3. Mô tả quy trình nghiên cứu

##### 2.2.3.1. Quy trình tuyển chọn người bệnh.

Người bệnh UTMH có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô không biệt hóa, GD III, IV(N2,3M0) theo phân loại UICC 2010 được điều trị tại khoa xạ I và khoa Nội I Bệnh viện K trung ương từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 11 năm 2015.

##### 2.2.3.2. Lâm sàng, cận lâm sàng

\* Dịch tễ: Tuổi; Giới

\* Lâm sàng: Cơ năng; Toàn thân; Thực thể

\* Cận lâm sàng: Huyết học; Sinh hóa; Mô bệnh học; Chẩn đoán hình ảnh; CTsim; Siêu âm hạch cổ, siêu âm ổ bụng; X quang phổi; Xạ hình xương; PET/CT

##### 2.2.3.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định: dựa vào lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học tại vòm hoặc tại hạch. Chẩn đoán phân loại TNM, theo UICC 2010.

were acute complications during CCRT. Dry mouth (73.9%), difficulty swallowing (56.5%), hearing loss (30.4%) and skin reaction (21.7%) were late grade I, II complications. No late complications stage III or IV of toxicity.

Consequently, in our study, the incidence of severe toxicity was significantly lower than in previous studies, particularly when compared with multivariate combinations and high doses of chemicals. But it is quite similar to recent studies in FNCA regimens. In our study as well as recent studies under the guidance of the FNCA found that the major toxicity were grades I, II. Grades III, IV rarely appeared. This difference maybe due to the different combinations of regimens and the superiority of this regimen.

## CONCLUSION

Study 97 stage III, IVb (N2,3 M0) NPC patients with histopathology as undifferentiated epithelial cell carcinoma in Central K Hospital from September 2011 to November 2015, treated with neoadjuvant CT followed by CCRT regimen, we draw the following conclusions:

### 1. Treatment results.

Completion rate of the treatment regimen was good: 100% of the patients completed 3 neoadjuvant chemo-cycles, 100% of the patients were treated with radiation dose 70 Gy. 87.3% of patients completed at least 4 weeks of CCRT, 73.2% of patients completed 6 weeks of RT.

Response rate, total survival rate and survival rate without disease of 3 years, 5 years were high: Immediately after treatment, the tumor response rate was 86.6%. in lymph nodes was 78.4%. At the end of 3 months CCRT, the overall complete response rate was 84.6%. Survival rate of all three years reached 84.6%, five years reached 76.3%. Survival rate without disease for 3 years reached 82.4%, 5 years reached 68.5%.

Rate of recurrence, metastasis decreased: The recurrence rate was 12.4% and the metastatic rate was 16.5%. The most common

cases with the same rate of 1.1%. CCRT period: The acute hematological toxicity: grade I leucopenia 27.6%, grade II 12.6%. Grade I neutropenia 21.8%, grade II 19.5%. Decreased Hgb grade I was 11.2%, grade II 1.1%. Grade I thrombocytopenia were 1.1%, grade II and grade III were both 2.2%. External hemorrhagic toxicity: mostly in liver and renal function: urea increase grade I 1.1%, creatinine increased grade I 2.3%, grade II was 1.1%, ALT increase grade I 1% , AST increase grade I 1.1%. Skin burns grade I was 70.1%, grade II was 21.8%. mucositis grade I 64.4%, grade II 19.5%, grade III 1.1%. Dry mouth grade 62.1%, grade II 25.3%. Vomiting grade I 44.8% Grade II 4.6%. Chronic complications: Of the 77 patients examined, 14.1% had chronic skin lesions and 71.4% had salivary glanditis, both of them were grade I.

Al-Amro A et al (2005, Saudi Arabia). Grade III and IV toxicity after neoadjuvant CT were as follows: 1% and 0% anemia, 8% and 4% leukopenia, 27% and 0% nausea, vomiting 25% and 0% and inflammation 4% and 4% respectively. Grade and IV toxicities were also reported during CCRT: 1% and 0% anemia, 31% and 4% leukopenia, 35% and 0% nausea, vomiting 26% and 2%, inflammation 4% and 2%, mucositis 49% and 0%, and skin reactions 39% and 0% respectively. Xie FY et al (2009-China) reported major toxicity of adjuvant CT was haematologic toxicity; The major toxicities of CCRT were hematological toxicity and mucositis. The incidence of grade III and IV neutropenia and leucopenia grade III and IV in the TP group was higher in the DDP group ( $p < 0.05$ ). Kong L et al (2010, Shanghai-China) found that the prevalence of anorexia / vomiting at levels III and IV was 55.9% and 16.9%, respectively. Those rates were 11.9% and 23.7%, respectively, during CCRT. Mucositis grade III, IV, flaking skin and dry mouth occurred at 6.8%, 44.1% and 27.1% respectively. No death due to treatment. Zhong YH et al (2013, Wuhan-China). Neutropenia (37.0%) and vomiting (28.3%) were the most common grade III, IV complications of chemotherapy. While mucositis (30.4%), dry mouth (30.4%) and skin rash due to radiation (21.7%)

#### 2.2.3.4. Điều trị

##### Hóa trị trước

**Bảng 2.1. Phác đồ hóa trị trước**

Thuốc	Liều dùng	Đường dùng	Thời gian
Cisplatin	80mg/m <sup>2</sup> /ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày 1
5Fu	1000mg/m <sup>2</sup> /ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày 1 đến ngày 4

##### Hóa xạ trị đồng thời

**Hóa trị:** cisplatin 30 mg/ m<sup>2</sup> mỗi tuần, bắt đầu từ tuần 1 đến tuần 6 liên tiếp của xạ trị

**Xạ trị:** Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc tuyến tính Primus Siemens với 6 mức năng lượng Electron khác nhau (5, 6, 8, 10, 12, 14MeV) 2 mức năng lượng Photon 6, 15 MV. Hệ thống tính liều PROWESS-3D giúp tính toán chính xác sự phân bố liều lượng theo không gian 3 chiều cho các thể tích điều trị một cách tốt nhất. Tiến hành ngay sau khi truyền cisplatin 2-2,5h

#### 2.2.4. Tiêu chuẩn đánh giá

##### 2.2.4.1. Tiêu chuẩn đánh giá chính.

- Đáp ứng điều trị
- Tỷ lệ độc tính cấp và mạn tính.

##### 2.2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá phụ

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu: Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm.

##### 2.2.4.3. Cách đánh giá

##### Đánh giá độc tính cấp

Độc tính cấp sẽ được đánh giá hàng tuần trong suốt quá trình điều trị theo tiêu chuẩn CTCAE của Viện Ung thư quốc gia Hoa kỳ.

##### Đánh giá độc tính muộn

Độc tính muộn được đánh giá theo hệ thống phân loại biến chứng muộn do xạ trị của RTOG/ EORTC

##### Đánh giá đáp ứng

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1(2010)

#### 2.2.5. Theo dõi

Lần tái khám theo dõi đầu tiên là vào thời điểm 1 tháng sau kết thúc điều trị. Sau đó tái khám mỗi 3 tháng trong vòng 2 năm đầu; mỗi 6 tháng vào năm thứ 3-5.

**Phân tích thời gian sống thêm:** Sống thêm toàn bộ. Sống thêm không bệnh.

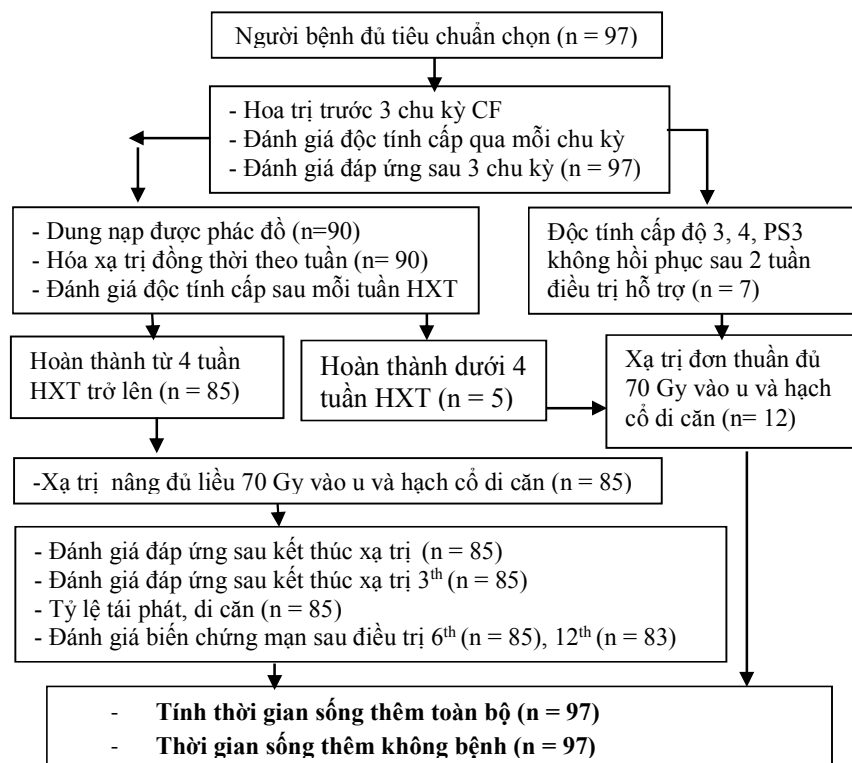
**2.2.6. Thống kê, xử lý số liệu:** Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

## 2.4. Các tiêu chuẩn đạo đức trong nghiên cứu

NC tuân thủ các nguyên tắc đạo đức theo quy định.

## 2.5. Tóm tắt thiết kế nghiên cứu

### SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI



Grade III occurred after 12 months (16.9%), no patients with grade IV complications. At 6 months, salivary glanditis grade I, II was 84.7% and after 12 months was 73.1%. There was a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) between complications at 6 months and 12 months. With esophageal complications, there were less than 36.5% patients with grade I, no patients with complications grade II, III, IV. There was no statistically significant difference ( $p > 0.05$ ) between complication rates at 6 months and 12 months

Compared with some domestic and foreign researches: Researcher Bui Vinh Quang (2012) found higher levels of hematological toxicity: Leucopenia grade I, II was 55.4%, grade III, IV was 5.4%. Neutropenia grade I, II 37.5%, Grade III 5.4%. Decrease of hemoglobin grade I was 41.1%, grade II 7.1%, grade III 1.8%. Thrombocytopenia grade I, II were 12.5%. External hemorrhagic toxicity: Toxicity on the kidney was 5.4%, mainly mild, on the liver was 10.7% ,mainly grade I, II. Vomiting grade I, II was 53.9%. Salivary glanditis grade I, II was 89.3%, grade III 10.7%, skin lesion grade I, II 53.5%, grade III, IV 46.5%. Oral mucositis grade I, II was 59%, grade III, IV 41%. Evidence of chronic skin lesion grade I was 51.8%, grade II was 12.5%. Chronic salivary glanditis grade I 76.8%, grade II 23.2%. Dang Huy Quoc Thinh (2012) showed hemorrhagic toxicity grade III and IV in the CCRT group was at 37.2%. External hemorrhagic toxicity grade III was 37.2%. The study also noted that in the radiation treatment group concurrently, the number of patients with late complications grade III, IV accounted for 66.9%. Ngo Thanh Tung, et al (2014), Neoadjuvant CT period: The acute hematologic toxicity: leucopenia was mainly grade I with 15.7%. Grade I neutropenia were 19.1%, grade II 11.2%. Hgb reduction grade I was only 4.5%. Thrombocytopenia: only 2 cases of grade I accounted for 2.2% 1 case of grade II accounted for 1.1%. External hemorrhagic toxicity: only 2 cases increased urea level counted for 2.2%. Increases in creatinine, AST, and ALT were found in only 1

**External hemorrhagic toxicity:** Patients with liver and kidney toxicity were at grade I only. There were 14.4% of patients with increased serum urea after neoadjuvant CT and 15.6% after CCRT. 7.2% and 23.3% of patients increased creatinine level after neoadjuvant CT and CCRT respectively. 1% of patients increased AST after chemotherapy. Rate of patients who increased ALT level after neoadjuvant CT and after CCRT were 2.1% and 1.1%. Neoadjuvant CT period: nausea grade III and IV were 6.2% and 4.1%. Vomiting grade III was 9.3%, grade IV was 2.1%. stomatitis only grade I, II (19.6%). Diarrhea grade III was 7.2%. The patients with grade III hair loss were 2.1%. At the CCRT period: Nausea and vomiting grade III were 5.2% and 3.3%, vomiting grade IV was 2.2%. Grade III stomatitis (2.2%). Hair loss grade III (46.7%). Skin toxins grade I, II were 100%. mucositis grade III (3.3%). salivary glanditis grade III (3.3%). Toxicity on the throat and esophagus grade I, II (70.0%). Toxicity in larynx grade I, II was 94.3%.

**Late complications:** Skin complications, no patients suffering from grade III, IV. After 6 months, most people had skin disease grade I, II (63.5%) and 36.5% of patients did not have skin complications. After 12 months, 100% of patients with grade I, II. There was a statistically significant difference between the level of skin complications at times ( $p < 0.05$ ). Subcutaneous tissue complications: no patients had the grade IV. After 6 months, 54.1% of patients had no subcutaneous tissue complications and 45.9% of patients with complications grade I, II. After 12 months, 100% of patients had complications grade 1,2. There was a statistically significant difference between the complication levels at times ( $p < 0.05$ ). In case of mucosal complications, there were no patients with grade III or IV complications. After 6 months, the rate of mucositis grade I, II was 40%, after 12 months the ratio of mucositis grade I, II only 19.3%. There was a statistically significant difference between the complication levels at times ( $p < 0.05$ ). Salivary gland complications were mainly grade I, II.

### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

##### Tuổi và giới

**Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới (n=97)**

Đặc điểm		Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	72	74,2
	Nữ	25	25,8
Tuổi	Mean $\pm$ SD	40,9 $\pm$ 13,8	
	Min – Max	13 – 65	

##### Giai đoạn bệnh phân loại TNM theo UICC 2010

**Bảng 3.2. Phân loại theo TNM**

Phân loại theo TNM		Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Phân loại theo T	T1	13	13,4
	T2	60	61,9
	T3	8	8,2
	T4	16	16,5
	Tổng	97	100
Phân loại theo N	N1	0	0
	N2	29	29,9
	N3	68	70,1
	Tổng	97	100
GD	III	27	27,8
	IVa	6	6,2
	IVb	64	66,0
	Tổng	97	100

#### 3.2. Kết quả điều trị

##### Tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị.

**Bảng 3.3. Tỷ lệ hoàn tất số tuần hóa xạ trị**

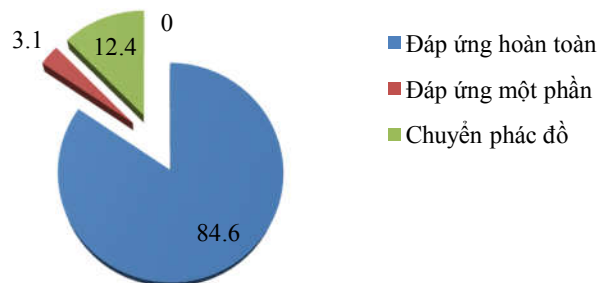
Số tuần	Số NB	Tỷ lệ %
0 tuần	7	7,2
1 Tuần	2	2,1
2 Tuần	3	3,1
4 Tuần	12	12,4
5 Tuần	2	2,1
6 Tuần	71	73,2
Tổng	97	100

**Gián đoạn điều trị****Bảng 3.4. Gián đoạn hóa xạ trị đồng thời**

Gián đoạn điều trị		Số BN	Tỷ lệ %
Gián đoạn	Không	51	60,0
	Có	34	40,0
	Tổng	85	100
Lý do gián đoạn	Biến chứng cấp	18	21,2
	Lý do khác	16	18,8
	Tổng	34	40,0
Thời gian gián đoạn trung bình (tuần)		1,1 ± 1,8	

**Đáp ứng điều trị****Bảng 3.5. Đáp ứng thực thể**

Đáp ứng thực thể		Sau hóa trị (n=97)	Sau hóa xạ trị(n=85)	p
		Số NB (%)	Số NB (%)	
Đáp ứng tại hạch	Hoàn toàn	9 (9,3)	76 (78,4)	p <0,001
	Một phần	86 (88,7)	9 (9,3)	
	Không đáp ứng	1 (1)	0	
	Tiến triển	1 (1)	0	
Đáp ứng tại u	Hoàn toàn	14 (14,4)	84 (86,6)	p <0,001
	Một phần	83 (85,6)	1 (1)	
Đổi phác đồ			12( 12,4)	
<b>Tổng</b>		97(100)	97(100)	

**Biểu đồ 3.1. Đáp ứng chung sau điều trị 3 tháng**

advances in the application of therapeutic regimens to control distant metastasis in patients with locally advanced NPC. Results from our study showed that the rate of recurrence and metastatic disease after treatment was lower than that in most of local and international clinics. This proved the important role of this regimen to the NPC patients Stage III, IVb with type III histopathology in Vietnam as it helps reduce the rate of recurrence and metastasis to acceptable levels.

**4.4. Evaluation of some toxicities of the regimen**

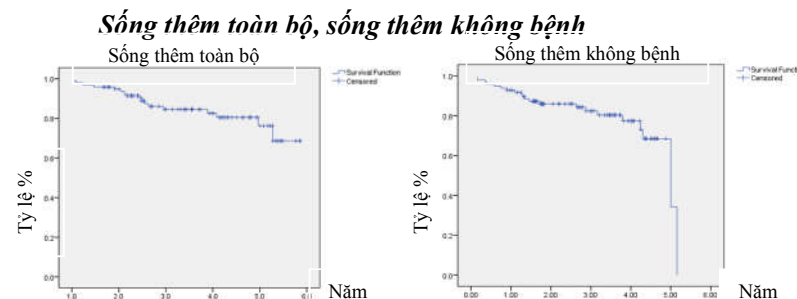
To evaluate the efficacy of a regimen, apart from the treatment response rates, we also need to pay attention to the toxicity of therapy for patients during and after treatment. These toxicities significantly affect the patient's tolerance to the regimen and are an important factor for the patient to decide whether to continue the regimen. In this study, we evaluated the most common and most significant toxicities in patients' condition during and after treatment which affect the quality of life of patients during treatment, as well as their later life. There are 97 patients in our study, 100% were infused with 3 CF cycles, there are 90 patients at the CCRT period. Therefore, when evaluating the toxicity of the regimen during the neoadjuvant CT period, there will be 97 patients, while only 90 patients will be in the CCRT period.

**Toxicity of chemicals to hematopoietic system:**  
neoadjuvant CT period : anemia grade I and II was 19.6%, there was no grade III and IV. Decreased Hgb was mainly grade I, II (43.3%), grade III was 2.1%, no grade IV. Leucopenia grade I, II was 25.7%, grade III was 1% , no grade IV. Neutropenia grade I, II (39.2%), grade III (8.2%), grade IV (2.1%). Thrombocytopenia grade I was 4.1%, grade IV was 1.0%, no grade II, III. At the CCRT period: there were 68.9% patients with anemia grade I, II, no grade III, IV, decreased HgB grade III was 1.1% . no grade IV. Leucopenia grade III was 1.1%, no grade IV, neutropenia grade III was 2.2%. no with grade IV. Patients with thrombocytopenia grade III was 1.1% and grade IV was 1.1%.



studies we found that the rate of recurrence in our study was higher than that of Bui Vinh Quang, lower than that of Dang Huy Quoc Thinh, equivalent to the result of the authors Bui Cong Toan , Ngo Thanh Tung. And the commonality of these studies was that the rate of recurrence was much lower than in studies that are far from the present. When we studied about metastatic rate we found 16 metastatic patients accounted for 16.5%. Of the patients with metastases, the most common sites were lung (43.8%), bone (12.5%), liver (6.2%), multiple sites (25.0%), other (12.5%). Mean time to detect metastases was  $25.8 \pm 18.5$  months. The earliest metastatic detection was 6.13 months, the latest was 65 months. The study of Dang Huy Quoc Thinh (2012) showed that in the CCRTgroup, the distant metastasis ratio was 23.1%, bone metastases (14.9%), 9 patients with liver metastases (7.4%) and 4 patients with lung metastases (3.3%). The most common metastatic location is bone, followed by liver and lung.. Ngo Thanh Tung, Tran Hung, et al (2014) showed a result of 16.9% metastasis. The overall rate of recurrence or metastasis, or both, was 18.0%. Bui Vinh Quang (2012) found 16.1% metastases, 8.9% bone metastases, 3.6% liver metastases, 1 patient had lung metastatic disease, 1 had cerebral metastatic disease. Hu QY, Liu P, Wang L, Fu ZF (2007). Evaluation of CCRT and adjuvant chemotherapy on NPC stage III-IVa. The 5-year distant metastatic rate in the experimental group was significantly lower than that of the control group (15.0% versus 35.0%,  $P < 0.05$ ). Thus, when comparing our distant metastasis rates with recent studies, we found that the distant metastasis ratio in our study was similar to that of Bui Vinh Quang and Bui Cong Toan, Ngo Thanh Tung, much lower than Dang Huy Quoc Thinh. In particular, when compared to longer-term studies, our rate of metastasis was much lower. Lee et al. (1992) distal distances were 29%. Huang et al. (1996). 52% of distant metastases occurred in the first year, 23% metastases occurred in the second year, 20% metastases occurred in the third year. This proves that so far there have been very Significant

### 3.3. Theo dõi sau điều trị



Biểu đồ 3.2. Sống thêm toàn bộ    Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ sống thêm không bệnh

### 3.4. Tái phát di căn

**Bảng 3.6. Tái phát và di căn**

Tình trạng người bệnh		Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	Không	85	87,6
	Có	12	12,4
	Tổng	97	100,0
Vị trí tái phát (n=11)	Tại u	2	16,7
	Tại hạch	9	75,0
	Cả u và hạch	1	8,3
	Tổng	12	100
	Thời gian phát hiện tái phát (tháng)	Mean $\pm$ SD	29,7 $\pm$ 21,8
	Min – Max	4,9 – 63	
Di căn	Không	81	83,5
	Có	16	16,5
	Tổng	97	100,0
Vị trí di căn (n=10)	Xương	2	12,5
	Phổi	7	43,8
	Gan	1	6,2
	Nhiều vị trí	4	25,0
	Vị trí khác	2	12,5
	Tổng	14	100
	Thời gian phát hiện di căn (tháng)	Mean $\pm$ SD	25,8 $\pm$ 18,5
	Min – Max	6,13 – 65	

### 3.4. Đánh giá một số độc tính của phác đồ

**Bảng 3.7. Độc tính cấp của hóa chất tới hệ tạo huyết**

Độc tính	Bình thường	Độ 1,2	Độ 3	Độ 4
	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)
<i>Giảm hồng cầu</i>				
GĐ hóa trị (n=97)	78 (80,4)	19(19,6)	0	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	28 (31,1)	62 (68,9)	0	0
<i>Giảm bạch cầu</i>				
GĐ hóa trị (n=97)	71 (73,2)	25(25,7)	1(1,0)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	25 (27,8)	64 (71,1)	1 (1,1)	0
<i>Giảm BC hạt</i>				
GĐ hóa trị (n=97)	49 (50,5)	38(39,2)	8 (8,2)	2 (2,1)
GĐ hóa xạ trị (n=90)	41 (45,6)	47 (52,2)	2 (2,2)	0
<i>Giảm Hgb</i>				
GĐ hóa trị (n=97)	53 (54,6)	42 (43,3)	2 (2,1)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	15 (16,7)	74 (82,2)	1(1,1)	0
<i>Giảm tiểu cầu</i>				
GĐ hóa trị (n=97)	92 (94,8)	4 (4,1)	0	1(1,0)
GĐ hóa xạ trị (n=90)	78 (86,7)	10(11,1)	1 (1,1)	1 (1,1)

**Bảng 3.8. Độc tính cấp ngoài hệ tạo huyết**

Độc tính	Bình thường	Độ 1	Độ 2, 3,4
	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)
<i>Tăng ure</i>			
GĐ hóa trị (n=97)	83 (85,6)	14 (14,4)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	76 (84,4)	14 (15,6)	0
<i>Tăng creatinin</i>			
GĐ hóa trị (n=97)	90 (92,8)	7 (7,2)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	69 (76,7)	21 (23,3)	0
<i>Tăng AST</i>			
GĐ hóa trị (n=97)	96(99,0)	1 (1,0)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	90 (100)	0	0
<i>Tăng ALT</i>			
GĐ hóa trị (n=97)	95 (97,9)	2 (2,1)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	89 (98,9)	1 (1,1)	0

Through research and clinical trials both at home and abroad, we have seen that the results of researches and clinical trials have shown that CCRT helps longer life time for patients with locally advanced NPC (stage III, IV). Our results shown that the overall survival time and disease-free life were relatively similar to those in recent years, but much higher than in other local and international settings long time ago. This has demonstrated the superiority of this regimen for NPC stage III, IVb (N2,3M0) with type III histopathology in Vietnam.

**Metastases and recurrence:** In our study, 11 patients were recurrent after treatment, accounting for 12.4%. Of those with recurrent disease, 16.7% in tumors, 75.0% in lymph nodes, and 8.3% in both tumor and lymph nodes. Mean recurrence time was  $29.7 \pm 21.8$  months. The earliest detection time is 4.9 months, the latest is 63 months. Compared with some recent studies such as research by Bui Vinh Quang (2012), there was a 7.1% recurrence in tumors, 3.6% in nodes. Ngo Thanh Tung, Tran Hung, et al (2014) applied clinical trial NPCIII under FNCA guidelines for patients with NPC stage III-IVb in Central K with a follow-up of only over 20 months with 77 patient who were alive. The recurrence rate was 9.0%. Percentage recurrence or metastases or both are 18.0%. Dang Huy Quoc Thinh (2012) showed that the recurrence rate was 13.2% in the CCRT group. The recurrence rate in the nasopharynx was 9.9%. Author Bui Cong Toan et al (2016) showed a recurrence rate of 10.7%. The overall rate of recurrence or metastasis, or both, was 13.8%. Foreign studies: DT, Sham JS et al (2004). Studies on CCRT with cisplatin followed by adjuvant chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, and leucovorin for NPC Stage IV. The rate of non-recurrence in the region after 3 years is 91% and 83%. 31% developed metastasis, and non-metastatic disease at 3 years was 66%. Mostafa E et al (2006) found that 36% of patients had signs of local and / or regional failure with the treatment and 5 patients (14%) had metastases. In comparison with some of the above

followed by 3 cycles of cisplatin 80mg / m<sup>2</sup> of skin and 5FU 800mg / m<sup>2</sup> of skin, transfusion from day 1 to 5, every 4 weeks. Results: The 2-year survival, disease-free survival and nonmetastatic survival rates in both CCRT and RT alone groups was 89.8% and 79.7%, respectively (p = 0.003 ), 84.6% and 72.5% (p = 0.001), 86.5% and 78.7% (p = 0.007). The authors concluded that CRCRT regimens increase the survival time of advanced NPC patients. Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, Cho SH, Lee JK, Lim SC, Chung WK, Chung IJ (2010, Korea) studied the feasibility and safety of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (5-FU) followed by CCRT for locally advanced throat cancer. The 3-year survival without progression rate was 75.6% and the survival rate for 3 years was 86.1%. Komatsu M et al (2012). Comparisons of CCRT regimens with neoadjuvant CT regimen followed by radiotherapy alone in patients with NPC. RESULTS: The survival rate of 3 years and 5 years was 75.6% and 60.1%, respectively. In patients who had neoadjuvant CT followed by radiation therapy alone, survival rates of 3 years and 5 years were 84.1% and 67.3% respectively. Zhong YH & CS (2013, Wuhan, China) evaluated the feasibility and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin followed by dose modulation with cisplatin at the same time in NPC patients stage III to IVB. The overall survival and survival rates for the three-year follow-up were 94.1 and 72.7%, respectively. Kong L & CS (2013, Shanghai, China) studied the effects of neoadjuvant chemotherapy with taxanes, cisplatin, and 5-fluorouracil (5-FU) followed by CCRT in two phase II clinical trials for NPC stage III and IVA / IVB. Survival rate for the 3 year of Stage III and IVA / IVB was 94.8% and 90.2%. Three-year survival, non-metastatic survival, and non-progressive survival rates in the IVA / IVB stage were 78.2%, 90.5%, and 93% 9% and for patients with stage III were 80.1%, 88% and 100% respectively.

**Bảng 3.9. Độc tính cấp khác**

Biến chứng	Bình thường	Độ 1,2	Độ 3	Độ 4
	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)
<i>Buôn nôn</i>				
GD hóa trị (n=97)	35 (36.1)	52 (53,6)	6(6,2)	4(4,1)
GD hóa xạ trị (n=90)	43 (47,8)	42(46,7)	5(5,2)	0
<i>Nôn</i>				
GD hóa trị (n=97)	53 (54.6)	33 (34,0)	9 (9.3)	2(2.1)
GD hóa xạ trị (n=90)	56 (62,2)	29 (32,2)	3(3,3)	2(2,2)
<i>Viêm miệng</i>				
GD hóa trị (n=97)	78 (80.4)	19(19,6)	0	0
GD hóa xạ trị (n=90)	5 (5,6)	83(92,2)	2 (2,2)	0
<i>Ỉa chảy</i>				
GD hóa trị (n=97)	71 (73.2)	19 (19,6)	7(7.2)	0
GD hóa xạ trị (n=90)	90 (100)	0	0	0
<i>Rụng tóc</i>				
GD hóa trị (n=97)	0	95(97.9)	2(2.1)	0
GD hóa xạ trị (n=90)	0	48(53,3)	42 (46,7)	0
<i>Da</i>				
GD hóa xạ trị (n=90)	0	90 (100)	0	0
<i>Niêm mạc</i>				
GD hóa xạ trị (n=90)	0	87 (96,7)	3 (3,3)	0
<i>Tuyến nước bọt</i>				
GD hóa xạ trị (n=90)	0	88 (97,8)	2 (2,2)	0
<i>Họng thực quản</i>				
GD hóa xạ trị (n=90)	27 (30,0)	73 (70,0)	0	0
<i>Thanh quản</i>				
GD hóa xạ trị (n=90)	5(5,6)	85 (94,3)	0	0

**Bảng 3.10. Biến chứng muộn**

Biến chứng	Bình thường	Độ 1,2	Độ 3	Độ 4	P
	Số NB (%)	Số NB (%)	Số NB (%)	Số NB (%)	
<i>Da</i>					
Sau 6 th (n=85)	31 (36,5)	54 (63,5)	0	0	p1,2<0,001
Sau 12 th (n=83)	0	83 (100)	0	0	
<i>Tổ chức dưới da</i>					
Sau 6 th (n=85)	46 (54,1)	39 (45,9)	0	0	p1,2<0,001
Sau 12 th (n=83)	0	83 (100)	0	0	
<i>Niêm mạc</i>					
Sau 6 th (n=85)	51 (60,0)	34 (40,0)	0	0	p1,2=0,016
Sau 12 th (n=83)	67 (80,7)	16 (19,3)	0	0	
<i>Tuyến nước bọt</i>					
Sau 6 th (n=85)	13 (15,3)	72 (84,7)	0	0	p1,2<0,001
Sau 12 th (n=83)	0	69 (73,1)	14 (16,9)	0	
<i>Thực quản</i>					
Sau 6 th (n=85)	54 (63,5)	31 (36,5)	0	0	p1,2=0,516
Sau 12 th (n=83)	56 (67,5)	27 (32,5)	0	0	

#### Chương 4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 97 người bệnh UTMH có mô bệnh học là typ III GĐ III-IVb (N2,3 M0) được điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị với 3 chu kỳ cisplatin (80mg/m<sup>2</sup> da) và 5FU (1000mg/m<sup>2</sup> da) cho trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp 30mg/m<sup>2</sup> da/tuần x 6 tuần. Tất cả các người bệnh này đều thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu đề ra. Với cỡ mẫu tính toán cần phải có là 88 người bệnh, thì số 97 người bệnh như trên đáp ứng yêu cầu để có thể phân tích đánh giá nghiên cứu một cách khoa học.

##### 4.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

###### Tuổi và giới

Tuổi mắc ung thư vòm họng ở mọi lứa tuổi, trong nghiên cứu này độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 40,9 ± 13,8 tuổi. Tuổi thấp nhất là 13 tuổi và cao nhất là 65 tuổi. Kết quả này tương đồng với nhiều kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước: Phạm Thụy Liên tỷ lệ mắc cao nhất ở độ tuổi 40-49. Nguyễn Hữu Thọ bệnh hay gặp ở độ tuổi 30-60. Bùi Vinh Quang (2012) tỷ lệ mắc bệnh cao nhất từ 40 đến 59 (66,2%). Tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) cho trung vị tuổi mắc bệnh nằm ở 40 – 50 tuổi. Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Chua & CS cũng cho thấy tuổi thường gặp của UTMH dao động trong khoảng 40-49 tuổi. Về giới trong 97 người bệnh UTMH tham gia vào nghiên cứu có 72 người bệnh là nam chiếm 74,2% và 25 là nữ chiếm 24,8% tỷ lệ nam/nữ là xấp xỉ 2,9/1. Tỷ lệ này không khác biệt nhiều so với những NC trước đây của các tác giả Việt Nam như: Ngô Thanh Tùng tỷ lệ nam/nữ là 2,7/1, Đặng Huy Quốc Thịnh tỷ lệ này là 2,2/1. Theo Parkin & CS tỷ lệ này là 2-3/1, Ang & CS tỷ lệ này là 3,1/1, Chua & CS tỷ lệ này là 2,4/1. Có thể giải thích điều này do thói quen sinh hoạt của nam giới hay hút thuốc, uống rượu nhiều, lao động trong môi trường độc hại nặng nhọc nhiều hơn nữ giới nên tỷ lệ ung thư vòm chiếm cao hơn nữ giới.

###### Giai đoạn bệnh phân loại TNM theo UICC 2010

NC của chúng tôi chúng tôi phân loại GĐ UTMH theo UICC 2010 cho kết quả là đa số người bệnh tham gia vào nghiên cứu ở giai đoạn T2 (61.9%), T4 là 16,5%, T3 là 8,2%. NC của Bùi Vinh Quang phân loại theo UICC/ AJCC 2002 có tỷ lệ T1 là 36,7%, T2 là 25,2%, T3 là 16,3%, T4 là 21,5%. Tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời tỷ lệ này lần lượt T3 là 58%, T2 là 24,8% và T4 chiếm 21,5%, T1 chỉ chiếm 5,8%. Qua so sánh thấy tỷ lệ T2 của chúng tôi cao hơn các NC trước. Nhiều NC cho thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ thất bại

46.6 months. Survival rate of 3 years, 4 years without disease was 81.3% and 65.2%, respectively. Dang Huy Quoc Thinh (2012) Comparison between CCRT NPC II regimen according to FNCA guidelines and RT alone regimen. Results: three years survival rate in the CCRT group were higher than Radiotherapy alone group: 80.6% versus 72.9%. This difference was significant (p = 0.0097). Five-year survival rate in the CCRT group higher than RT alone group: 64% compared to 47.1%. This difference was significant (p = 0.0032). Ngo Thanh Tung, Tran Hung, et al (2014) applied clinical trial NPCIII under FNCA guidelines for patients with NPC stage III-IVb in Central K with a follow-up of only over 20 months with 77 patient who were alive. The 12-month survival rate was 91.0%. The 20-month survival rate was 80.1%. 12-month disease-free survival was 91.0%, and disease-free survival of 20 months was 77.1%.

In the world, the FNCA has in turn conducted randomized trials to coordinate radiotherapy for stage III-IV NPCs with weekly low-dose cisplatin with or without adjuvant chemotherapy. In 2004, FNCA conducted a study evaluating the NPC II CCRT regimen with cisplatin at 30 mg / m<sup>2</sup> per week for 6 weeks of radiation therapy. The initial results showed that the three-year survival rate was 80.6%, and the five-year survival rate was 64%. From 2005 to 2009, the team of Tatsuya O, Ngo Thanh Tung and colleagues applied NPC I - CCRT with cisplatin at 30 mg / m<sup>2</sup> skin / week for 6 weeks of radiation followed by 3 cycles cisplatin plus 5FU for 121 patients in 7 countries: Vietnam, Malaysia, Indonesia, Thailand, Philippines, China and Bangladesh. Result: the rates of 3 year control, non-metastatic and survival were 89%, 74% and 66%, respectively. Chen & CS (2008) studied in Guangzhou, China compared the results of radiotherapy alone with supplemental chemotherapy after CCRT for NPC. Both groups received 70 Gy in 7 weeks. The combination of cisplatin 40mg / m<sup>2</sup> of skin / week was administered on the first day of the week during radiotherapy,

used in the diagnosis, treatment and support treatment of NPC at the present time have developed and are much more widespread than at the time of previous studies. For examples: Radiotherapy Accelerator has become very popular, modern, accurate 3D-CRT, IMRT techniques are widely used in the treatment of NPC. Previously, Coban-60 radiotherapy machines and 2D techniques were mainly used, it somehow affected the treatment outcome. In terms of chemotherapy, pharmaceutical companies are also constantly improving their technology to provide more quality products that lessen unwanted toxicity. Drugs supporting cancer treatment generally grow stronger, contributing to help patients reduce the toxic burden of drugs from which complete the treatment protocol. Fourth, we can say that this is a demonstration of the efficacy of the regimen we choose for this group of patients.

#### 4.3. Follow up after treatment

**Additional survival:** Of the 97 patients enrolled in the study, 85 patients completed 3 cycles of neoadjuvant CT and at least 4 weeks of CCRT, received 70 Gy total radiation into tumors and lymph nodes. The remaining twelve patients were forced to discontinue the regimen and switched to a radiotherapy alone regimen due to irreversible level 3, 4 or PS 3 toxicity after 2 weeks of supportive therapy. At the end of the study, 80 patients were alive, 82.5% and 17 died, accounting for 17.5%. Survival rates of three years and five years were 84.6% and 76.3%. Survival without disease rates of 3 years and five years were 82.4% and 68.5%.

Looking back history of the research for NPC treatment at home and abroad we can see that, in Vietnam, Le Chinh Dai (2007) Low-dose cisplatin regimen of 30mg / m<sup>2</sup> / week in combination with radiotherapy at the Central Hospital had 3-year survival rate was 51.82%. Bui Vinh Quang (2012) studied the CCRT regimen according to the guidance of NCCN with 3D-CRT accelerated radiotherapy technique. The survival rate of 3 years, 4 years was 85.1 and 72.2%. The median survival time was

tại chỗ với GD của u nguyên phát. Người bệnh có T3 và T4 tỷ lệ tái phát tại chỗ cao hơn người bệnh có u ở GD sớm hơn. Về GD hạch trong NC của chúng tôi có hạch N3 là 70,1%, N2 là 29,9%. Tỷ lệ này trái ngược với nhóm hóa xạ trị đồng thời trong NC của tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh, tỷ lệ này lần lượt N2 là 62,8% và N3 là 37,2%, gần tương đồng với một số tác giả khác như Bùi Vinh Quang tỷ lệ N2 là 45,9%, N3 là 37,7%. Các NC của các tác giả nước ngoài cũng như trong nước trước đây đã ghi nhận mối quan hệ chặt chẽ giữa tỷ lệ di căn xa và GD hạch cổ hạch N2,N3 có tỷ lệ di căn cao hơn hẳn hạch N0,N1. Phân loại theo GD, chúng tôi thấy GD chủ yếu là giai đoạn IVb (66.0%); có 27.8% người bệnh ở giai đoạn III và chỉ có 6.2% người bệnh ở giai đoạn IVa.. Tỷ lệ này gần tương đồng với NC của Đặng Huy Quốc Thịnh chủ yếu các người bệnh thuộc GD III và IVb, lần lượt tỷ lệ này ở nhóm hóa xạ trị đồng thời là 41,3% và 37,2%, ở nhóm xạ trị đơn thuần là 45,6% và 35,1%. Tác giả Bùi Vinh Quang có các tỷ lệ này lần lượt là GD IV là 51%, GD III là 49%. Cho đến thời điểm hiện nay tại bệnh viện K trung ương nói riêng và tại các bệnh viện lớn trên toàn quốc tại Việt Nam nói chung người bệnh UTMH thường đến khám ở GD rất muộn. Sự chậm trễ này ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị và tiên lượng của người bệnh. Chính thực trạng này đã thôi thúc chúng tôi không ngừng NC để chọn ra một phác đồ phù hợp nhất để điều trị cho người bệnh UTMH GD lan rộng tiến triển tại chỗ tại vùng ở Việt nam.

#### 4.2. Kết quả điều trị

##### Tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị.

Ở GD hóa trị trước 100% người bệnh hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị CF. Ở GD hóa xạ trị đồng thời có 87,3% người bệnh hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời, 73,2 % người bệnh hoàn thành 6 tuần hóa xạ trị, 12% hoàn thành 4 tuần hóa xạ trị, 2,1% hoàn thành 5 tuần hóa xạ trị đồng thời, có 10,3% người bệnh hoàn thành từ 2 tuần hóa xạ trị đồng thời trở xuống, 100% người bệnh được xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch di căn. GD hóa trị trước có 7 người bệnh (7,2%) phải chuyển phác đồ do độc tính cấp độ III, IV, PS =3 không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ. GD hóa xạ trị đồng thời có 5 người bệnh (5,2%) phải chuyển phác đồ do độc tính cấp độ III, IV, PS =3 không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ.

So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy tỷ lệ hoàn thành phác đồ của chúng tôi tốt hơn nghiên cứu trước của Bùi Vinh Quang (2012) có 100% xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch, Truyền đủ 3 ngày cisplatin khi hóa xạ trị đồng thời 71,4%, chỉ có 57,1% người bệnh điều

trị đủ 6 đợt điều trị hóa chất. Thấp hơn so với nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) ghi nhận số người bệnh hoàn tất đầy đủ 6 chu kỳ cisplatin chiếm 85,1%. Có 8,3% người bệnh nhận 05 chu kỳ cisplatin và 6,6% người bệnh nhận 4 chu kỳ cisplatin. Như vậy, không có người bệnh nào nhận dưới 4 chu kỳ cisplatin. Sự khác biệt này là do tác giả Bùi Vinh Quang sử dụng phác đồ theo hướng dẫn của NCCN là phác đồ được đánh giá là phác đồ nặng hóa trị liều cao nên độc tính nhiều, người bệnh khó tuân thủ điều trị, còn phác đồ của Đặng Huy Quốc Thịnh là phác đồ NPC II của FNCA sử dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin hàng tuần liều thấp nên người bệnh dễ chấp hành hơn. Phác đồ của chúng tôi sử dụng cả hóa trị trước và hóa xạ trị đồng thời liều thấp hàng tuần như vậy liều hóa chất nhẹ nhàng hơn phác đồ của NCCN nhưng nặng hơn phác đồ NPC II của FNCA vì vậy thu được kết quả tuân thủ điều trị như trên. Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu nước ngoài như:

Al-Amro A & CS (2005, Saudi Arabia) đánh giá hiệu quả và kết quả của hóa trị hỗ trợ trước cisplatin và epirubicin kế tiếp theo là hóa trị cisplatin đồng thời với xạ trị ở những người bệnh UTMH tiến triển. Có 82% hoàn thành hai hoặc nhiều chu kỳ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin. Kong L & CS (2010, Thượng Hải-Trung Quốc) sử dụng phác đồ hoá trị hỗ trợ trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời cho UTMH tiến triển. Tất cả các người bệnh đều đã hoàn thành xạ trị với liều theo quy định và 2 đợt của hóa trị hỗ trợ trước, 86,4% hoàn thành 3 chu kỳ. Tổng cộng 84,7% và 66,1% đã hoàn thành 4 tuần và 5 tuần dùng cisplatin trong suốt quá trình hóa xạ trị đồng thời.

#### **Gián đoạn điều trị**

Điều trị phối hợp hóa xạ trị trong UTMH nói riêng và bệnh ung thư nói chung là một quá trình điều trị kéo dài nhiều tháng có rất nhiều các yếu tố chủ quan, khách quan làm ảnh hưởng đến sự liên tục điều trị của người bệnh nên sự gián đoạn là tất yếu xảy ra. Trong nghiên cứu của chúng tôi. Giai đoạn hóa trị trước có 3 người bệnh (3,3%) gián đoạn điều trị. Do biến chứng cấp 2 người bệnh (2,1%), 1 người bệnh do lý do khác (1,1%). Thời gian gián đoạn trung bình 3 tuần. Ở GD hóa xạ trị đồng thời có 40% người bệnh có gián đoạn điều trị. Do biến chứng cấp là 21,2%, do nguyên nhân khác là 18,8%. Thời gian gián đoạn trung bình là  $1,1 \pm 1,8$  tuần. Như vậy tỷ lệ gián đoạn điều trị của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, nhưng do nguyên nhân khách quan đã chiếm 19,9%, chỉ có 23,3% do độc tính cấp. Thời gian trung

turned to CCRT. The complete response rate after treatment was 79%. In 2004, the FNCA conducted an evaluation of the NPC II regimen- CCRT with cisplatin at 30 mg / m<sup>2</sup> per week for 6 weeks of radiation therapy. Initial results showed that the rate of complete response was 86%. From 2005 to 2009, the team of Tatsuya O, Ngo Thanh Tung and colleagues applied NPC I - CCRT with cisplatin at 30 mg / m<sup>2</sup> skin / week for 6 weeks of radiation followed by 3 cycles cisplatin plus 5FU for 121 patients in 7 countries: Vietnam, Malaysia, Indonesia, Thailand, Philippines, China and Bangladesh. Result: the rates of 3 year control, non-metastatic and survival were 89%, 74% and 66%, respectively. Mostafa E et al (2006). Neoadjuvant CT with paclitaxel and cisplatin, followed by cisplatin and radiation therapy for locally advanced NPC. Result: 80% of patients responded after neoadjuvant CT and 89% after CCRT. Komatsu M, Tsukuda M et al (2012). Comparisons of CCRT regimens with chemotherapy regimen followed by radiotherapy alone in patients with NPC. Results: the overall response rate after CCRT was 96%.

Thus, by comparison with local and international research, we found that our post-treatment response rate was higher than that of all previous studies about 10 years ago, consistent with recent studies. This can be explained by some of the following points: Firstly, in our research, a group of 97 NPC patients was identified with homologous histopathology. According to the literature and all the studies in the world, it is confirmed that this type responds well to radiation and chemicals. In other studies, histopathology is heterogeneous including all histopathologic types; Secondly, our study only accepted patients who fully completed the proposed regimen without abandoning treatment for non-professional reasons such as acute toxicity. Other studies were not so. Patients could only complete part of the regimen and discontinued treatment for any subjective or objective reasons during treatment. Third, the advances in science and technology

the time after CCRT. At the time after chemotherapy, the majority of patients respond partially to the disease. By the time radiotherapy is over, most patients respond to complete radiation. Overall response rate after 3 months of treatment: the majority of patients respond fully (84.6%); only 3.1% of patients responded in part. Compared with some previous researches in the country: Dang Huy Quoc Thinh (2012) FNCA NPCII regimen has a higher rate of complete response of primary tumors in the CCRT group than in the RT alone group (85.1% vs. 74.6%,  $p = 0.04$ ). The complete response rate of lymph nodes was almost the same between two groups CCRT and RT alone (75.2% vs. 77.2%,  $p = .7$ ). Overall response rate was the response rate of primary and lymph node tumors, this rate in CCRT group was 75.2% while in the radiotherapy group was only 54.4%. Thus, the complete response rate after CRRT was higher than after RT alone. This difference was significant ( $p = 0.0008$ ). Authors Bui Vinh Quang (2012) applied the regimen in accordance with the guidelines of the National Center for Rehabilitation (NCCN). The tumor complete response rate was 91.1%, and the tumor partial response was 8.9%. The complete response in lymph nodes was 92.8%, partial response in lymph nodes of 7.2%. Complete response after treatment was 89.3%, partial response was 10.7%. Ngo Thanh Tung, Tran Hung, et al (2014) applied NPCIII as directed by FNCA for patients with stage III-IVb NPC at Central K hospital: After adjuvant CT: 79.8% partial response, 14.6% complete response. After treatment ended the complete response was 91.0%, partial response was 5.6%.

Some foreign authors: In 2005, Wee J et al conducted a study in Singapore comparing the treatment results of CCRT and radiotherapy alone for patients with NPC stage III and IV. Results: in the CCRT group, the rate of complete response in tumor was 86%, in lymph nodes was 91%, and overall complete response rate was 83%. Al Amro A & CS 2005 investigated 110 patients with locally advanced NPC in Saudi Arabia treated with adjuvant CT regimens including cisplatin and epirubicine then

biên gián đoạn cũng ngăn nên ảnh hưởng không nhiều đến quá trình, kết quả điều trị.

#### **Đáp ứng điều trị**

Để đánh giá đáp ứng thực thể, tất cả những người bệnh trong NC của chúng tôi đều được đánh giá bằng việc khám lâm sàng, nội soi tai mũi họng, chụp CTscanner có thuốc cản quang hoặc MRI sau mỗi GD điều trị gồm: Sau khi kết thúc điều trị hóa trị trước, sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời và sau khi hoàn thành điều trị 3 tháng. Kết quả cho thấy, sau hóa trị trước đáp ứng hoàn toàn tại hạch (9,3%), đáp ứng một phần tại hạch (88,7%), không đáp ứng (1,0%), tiến triển (1,0%). Đáp ứng hoàn toàn tại u (14,4%), đáp ứng một phần tại u (85,6%). Sau hóa xạ trị đồng thời đáp ứng hoàn toàn tại hạch (78,4%), đáp ứng một phần tại hạch (9,3%), đáp ứng hoàn toàn tại u (86,6%), đáp ứng một phần tại u (1,0%). Có 12 người bệnh (12,4%) buộc phải dừng hẳn phác đồ do độc tính cấp độ III, IV, không hồi phục sau điều trị hỗ trợ 2 tuần, sẽ chuyển sang xạ trị đơn thuần. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa mức độ đáp ứng thực thể tại thời điểm sau hóa trị trước với thời điểm sau hóa xạ trị đồng thời. Tại thời điểm sau hóa trị trước, đa số người bệnh đáp ứng thực thể một phần. Đến thời điểm sau hóa xạ trị, đa số người bệnh đáp ứng thực thể hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng chung sau điều trị 3 tháng: đa số các người bệnh đáp ứng hoàn toàn (84,6%); chỉ có 3,1% người bệnh đáp ứng một phần. So sánh với một số NC trước của tác giả ở trong nước:

Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) Áp dụng phác đồ NPCII của FNCA có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của u nguyên phát ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần (85,1% so với 74,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa ( $p=0,04$ ), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của hạch gần tương đương nhau giữa 02 nhóm hóa xạ trị đồng thời và xạ trị đơn thuần (75,2% so với 77,2%). Sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p=0,7$ ), Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chung sau điều trị là tỷ lệ đáp ứng gộp chung của bướu nguyên phát và hạch, ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời là 75,2%, trong khi đó ở nhóm xạ trị đơn thuần, chỉ có 54,4%. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần. Sự khác biệt này có ý nghĩa ( $p=0,0008$ ). Tác giả Bùi Vinh Quang (2012) áp dụng phác đồ theo hướng dẫn của NCCN cho kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại u là 91,1%, đáp ứng một phần tại u là 8,9%. Đáp ứng hoàn toàn tại hạch là 92,8%, đáp ứng một phần tại hạch là 7,2%. Đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 89,3%, đáp ứng một phần là 10,7%. Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng, & CS (2014) áp dụng thử nghiệm lần

sàng NPCIII theo hướng dẫn của FNCA chọn người bệnh UTMVH GD III-IVb tại bệnh viện K trung ương cho kết quả, kết thúc hóa chất hỗ trợ trước có 79,8% đáp ứng một phần, 14,6 % đáp ứng hoàn toàn, sau điều trị kết thúc đáp ứng hoàn toàn 91,0%, một phần 5,6%.

Một số NC của các tác giả nước ngoài: Al Amro A & CS năm 2005 NC 110 người bệnh UTMVH GD lan tràn tại chỗ của Saudi Arabia bằng phác đồ hóa trị hỗ trợ trước gồm cisplatin và epirubicine sau đó hóa xạ trị đồng thời tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 79%. Năm 2004, FNCA tiến hành NC đánh giá phác đồ NPC II – hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m<sup>2</sup> da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị. Kết quả bước đầu cho đáp ứng toàn bộ 86%. Từ năm 2005 đến 2009 nhóm NC của Tatsuya O, Ngô Thanh Tùng & CS thực hiện NC áp dụng NPC I - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m<sup>2</sup> da/ tuần trong 6 tuần xạ trị tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị hỗ trợ cisplatin và 5FU, trên 121 người bệnh tại 7 quốc gia: Việt nam, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Philippines, Trung Quốc và Bangladesh kết quả là: kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66%. Komatsu M, Tsukuda M & CS (2012). So sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời với phác đồ hóa trị trước theo sau là xạ trị đơn thuần ở người bệnh UTMVH. Kết quả: tỷ lệ đáp ứng tổng thể sau khi hóa xạ trị đồng thời là 96%.

Như vậy qua so sánh với các NC trong và ngoài nước chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị của chúng tôi cao hơn tất cả các NC trước cách đây khoảng 10 năm, tương đồng với các nghiên cứu gần đây. Điều này có thể được lý giải bởi một số luận điểm sau: Thứ nhất trong NC của chúng tôi đã lựa chọn một nhóm 97 người bệnh UTMVH có mô bệnh học thuần nhất là typ không biệt hóa. Typ này theo y văn và tất cả các NC trên thế giới đều khẳng định là đáp ứng tốt với tia xạ và hóa chất. Ở các NC khác mô bệnh học là không thuần nhất bao gồm tất cả các typ mô bệnh học; Thứ hai là NC của chúng tôi chỉ chấp nhận người bệnh hoàn thành đầy đủ phác đồ NC đề ra không bỏ điều trị vì lý do không phải liên quan đến chuyên môn ví dụ như độc tính cấp, các NC khác không như vậy người bệnh có thể chỉ hoàn thành một phần phác đồ rồi bỏ điều trị vì bất kỳ một lý do chủ quan khách quan nào trong quá trình điều trị; Thứ ba là những tiến bộ về khoa học kỹ thuật sử dụng trong chẩn đoán và điều trị, hỗ trợ điều trị UTMVH tại thời điểm hiện tại đã phát triển và phổ cập rất nhiều so với thời điểm mà các NC trước đã thực hiện có thể lấy một số ví dụ để minh họa so sánh như: Máy xạ trị gia tốc đã trở lên rất phổ biến, kỹ thuật xạ trị 3D-CRT,

**Disruption treatment.** Co-administration of CCRT in NPC and cancer in general was a long process of treatment with many subjective and objective factors which affected the continuity of treatment of patients. Interruptions were inevitable, they affected in part the outcome of treatment depending on whether the interruption was long or short. In our study, the neoadjuvant CT period, there were 3 patients (3.3%) having interruption treatment, the cause of disruption of 2 patients (2.1%) was acute complications, of one patient was other reasons (1.1%). The average time of interruptions was 3 weeks. During CCRT, 40% of patients had a disruption of therapy, in which, due to severe complications were 21.2%, due to other causes was 18.8%. Average interruptions were 1.1 ± 1.8 weeks. As such, the rate of disruption of treatment in our study was high, but it due to objective reasons which was accounted for 19.9%, only 23.3% due to acute toxicity. Interval time was also short, so it did not affect the treatment process.

**Response therapy.** To assess the actual response, all patients in our study were evaluated by clinical examination, otoscopy, CT scan with MRI or MRI after each treatment stage including: at the end of neoadjuvant chemotherapy, after CRRT and after 3 months of treatment. Results showed that, after complete chemotherapy, complete response in lymph nodes was 9.3%, partial response in lymph nodes was 88.7%, no response was 1.0%, progression was 1, 0%, complete response in tumors was 14.4%, response to one part of the tumor was 85.6%. After complete CRRT, complete lymphadenopathy rate was 78.4%, partial response to lymph nodes was 9.3%, complete tumor response was 86.6%, partial response at tumor was 1.0%. Twelve patients (12.4%) were required to stop treatment regimens due to toxicity levels III and IV, without recovery after 2 weeks of treatment. These patients were switched to radiotherapy alone. There was a statistically significant difference (p < 0.05) between the level of actual response at the time of post-chemotherapy and



recover after 2 weeks of treatment support. That number in the CCRT phase was 5 patients (5.2%)

Compared to other studies, we found that the rate of completion of our regimen was better than in the previous study of Bui Vinh Quang (2012) with 100% of the patient received radiation dose of 70 Gy in the tumors and lymph nodes, 71.4% of the patient received enough 3 days of Cisplatin transfusion in the CCRT phase, 57.1% of patients treated for 6 cycles of chemotherapy. The rate was lower than that in the study of Dang Huy Quoc Thinh (2012) with 85.1% of patients completed 6 cycles of cisplatin, 8.3% of patients received cisplatin for 5 cycles and 6.6% of patients received 4 cycles of cisplatin. Thus, none of the patients received less than 4 cycles of cisplatin. The reason of the difference was that Bui Vinh Quang used regimen under the guidance of NCCN which is considered as high-dose chemotherapy regimen, high toxicity, difficult to follow treatment. Dang Huy Quoc Thinh's regimen was FNCA's second-line regimen using CRRT with low-dose weekly cisplatin, the patient were easier to follow. Our regimen used both neoadjuvant CT and CCRT so the chemotherapy dose was slightly lighter than the regimen of the NCCN but heavier than the FNCA's NPC II regimen. Therefore, such treatment results have been obtained. This result is comparable to foreign studies such as:

Al-Amro A et al (2005, Saudi Arabia) evaluated the effect and outcome of cisplatin and epirubicin chemotherapy followed by concurrent cisplatin chemotherapy with radiotherapy in advanced NPC patients. 82% completed two or more cycles of CCRT with cisplatin. Kong L et al (2010, Shanghai-China) using neoadjuvant CT regimen followed by CCRT for advanced NPC. All patients completed radiotherapy with prescribed doses and 2 courses of neoadjuvant CT, 86.4% completed 3 cycles. A total of 84.7% and 66.1% completed 4 weeks and 5 weeks of cisplatin during CCRT.

IMRT hiện đại, chính xác được áp dụng rộng rãi thường quy trong điều trị UTVMH, trước đây chủ yếu sử dụng máy xạ trị Coban-60 và kỹ thuật chủ yếu là kỹ thuật 2D nên ít nhiều ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Về mặt hóa trị, các hãng dược cũng không ngừng cải tiến công nghệ cung cấp các sản phẩm chất lượng hơn hạn chế bớt các độc tính không mong muốn. Các thuốc hỗ trợ điều trị ung thư nói chung cũng phát triển mạnh mẽ hơn, góp phần giúp người bệnh giảm bớt được gánh nặng độc tính của thuốc từ đó mà hoàn thành tốt phác đồ điều trị; Thứ tư có thể nói đây là sự thể hiện các hiệu quả của phác đồ mà chúng tôi lựa chọn cho nhóm người bệnh này.

#### 4.3. Theo dõi sau điều trị

**Sống thêm:** Trong số 97 người bệnh tham gia NCCó 85 người bệnh hoàn thành điều trị đầy đủ 3 ck hóa trị trước, và ít nhất 4 tuần hóa xạ trị, xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch. Mười hai người bệnh còn lại buộc phải dừng hẳn phác đồ đổi sang phác đồ xạ trị đơn thuần do độc tính cấp độ 3, 4 hoặc PS 3 không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 80 người bệnh còn sống chiếm 82,5% và 17 người bệnh đã chết chiếm 17,5%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 84,6%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 76,3%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 82,4%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm đạt 68,5%

Nhìn lại sơ lược lịch sử các NC về điều trị UTVMH trong và ngoài nước chúng tôi thấy. Tại Việt Nam, Lê Chính Đại (2007) NC phác đồ cisplatin liều thấp 30mg/m<sup>2</sup> da/tuần phối hợp tia xạ đồng thời tại bệnh viện K trung ương cho tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ là 51,82%. Bui Vinh Quang (2012) NC phác đồ hóa xạ trị đồng thời theo hướng dẫn của NCCN với kỹ thuật xạ trị gia tốc 3D-CRT cho kết quả tỷ lệ sống thêm 3 năm, 4 năm toàn bộ lần lượt là 85,1% và 72,2%. Thời gian sống thêm trung bình là 46,6 tháng. Tỷ lệ sống thêm 3 năm, 4 năm không bệnh tương ứng là 81,3% và 65,2%. Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) NC so sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời NPC II theo hướng dẫn của FNCA với Xạ trị đơn thuần cho kết quả: Sống thêm toàn bộ 03 năm ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 80,6% so với 72,9%. Sự khác biệt này là có ý nghĩa (p = 0,0097). Sống thêm toàn bộ 05 năm ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 64% so với 47,1%. Sự khác biệt này là có ý nghĩa (p = 0,0032). Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng, & CS (2014) áp dụng thử nghiệm lâm sàng NPCIII theo hướng dẫn của FNCA cho người bệnh UTVMH GD III-IVb tại bệnh viện K trung ương với thời gian theo dõi chỉ được hơn 20 tháng với 77 người bệnh còn sống cho kết

quả. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 91,0%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 20 tháng là 80,1%. Sống thêm không bệnh 12 tháng là 91,0%, sống thêm không bệnh 20 tháng là 77,1%.

Trên thế giới, FNCA đã lần lượt tiến hành các TNLS phối hợp hóa xạ trị cho UTVMH GD III-IV với Cisplatin liều thấp hàng tuần có hoặc không có hóa trị hỗ trợ. Năm 2004, FNCA tiến hành NC đánh giá phác đồ NPC II – hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m<sup>2</sup> da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị. Kết quả bước đầu cho thấy sống thêm toàn bộ 3 năm 80,6%, sống thêm toàn bộ 5 năm 64%. Từ năm 2005 đến 2009 nhóm NC: của Tatsuya O, Đặng Huy Quốc Thịnh, Ngô Thanh Tùng & CS thực hiện NC áp dụng NPC I - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m<sup>2</sup> da/ tuần trong 6 tuần xạ trị tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị hỗ trợ cisplatin và 5FU, trên 121 người bệnh tại 7 quốc gia: Việt nam, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Philippines, Trung Quốc và Bangladesh kết quả là: kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66%. Komatsu M & CS (2012). So sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời với phác đồ hóa trị trước theo sau là xạ trị đơn thuần ở người bệnh UTVMH. Kết quả tỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm ở nhóm hóa xạ trị đồng thời là 75,6% và 60,1%. Ở những người bệnh dùng hóa trị trước sau đó xạ trị đơn thuần, tỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm là 84,1% và 67,3%. Zhong YH & CS (2013, Vũ Hán- Trung Quốc) đánh giá tính khả thi và hiệu quả của phác đồ hóa trị hỗ trợ trước bằng docetaxel và cisplatin tiếp theo sau đó là xạ trị điều biến liều cùng với cisplatin đồng thời ở những người bệnh UTVMH GD III đến IVB. Kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không có tiến triển 3 năm lần lượt là 94,1 và 72,7%. Kong L & CS (2013, Thượng Hải Trung Quốc) đã nghiên cứu hiệu quả của hóa trị hỗ trợ trước bằng taxan, cisplatin, và 5-fluorouracil (5-FU) tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời, trong 2 thử nghiệm lâm sàng pha 2 cho UTVMHGD III và IVA / IVB. Tỷ lệ sống thêm chung 3 năm là 94,8% và 90,2% đối với nhóm GD III và nhóm GD IVA / IVB. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm, tỷ lệ sống thêm không di căn ở xa, và tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ ở nhóm GD IVA / IVB là 78,2%, 90,5%, và 93,9% đối với người bệnh GD III là 85,1%, 88% và 100% tương ứng.

Qua tìm hiểu sơ lược các NC, TNLS ở cả trong và ngoài nước thời gian đã qua chúng ta thấy rằng kết quả của các NC, TNLS đều cho thấy phác đồ hóa xạ trị phối hợp đồng thời giúp kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh UTVMH GD lan tràn, tiến triển tại chỗ tại vùng (GD

outcome. Patients with T3 and T4 had a higher incidence of relapsing on-site than those with early-stage tumors. In our research, N3 was 70.1%, N2 was 29.9%. This rate was in contrast with the CCRT group in a research by Dang Huy Quoc Thinh, N2 and N3 was 62.8% and 37.3%, respectively, but was similar to some other authors such as Bui Vinh Quang, N2 was 45.9%, N3 was 37.7%. Previous studies of domestic and foreign authors have noted a close relationship between the distant metastatic rate and the nodes. N2 and N3 had the rate of metastasis higher than that of N0, N1. By stage classification, we saw that most of patients were in stage IVb (66.0%); 27.8% of patients in stage III and only 6.2% of patients in stage IVa. This proportion was almost the same with that of Dang Huy Quoc Thinh, patients were mainly in stage III and IVb, respectively at 41.3% and 37.2% in CCRT group. In radiotherapy alone group, the rate was 45.6% and 35.1%, respectively. Bui Vinh Quang has the ratio of stage IV and stage III were 51% and 49% respectively. Up to now, at the Central K hospital in particular and in the national hospitals in Vietnam in general, NPC patients often come to the hospital late. This blockage greatly affects the outcome and prognosis of the patient. This situation has urged us to continue researching to select the most suitable regimen for the treatment of NPC patients in the stage of locally advanced in Vietnam.

## 4.2. Treatment results

### Rate of completion of treatment regimen.

In the neoadjuvant CT phase, 100% of the patients completed 3 cycles of CF. In the following phase, 87.3% of patients completed at least 4 weeks, 73.2% of patients completed 6 weeks, 12% completed 4 weeks, 2.1% completed 5 weeks, 10.3% of patients completed 2 weeks or less of CCRT. 100% of patients were receiving radiation dose of 70 Gy into the tumor and lymph nodes. In the neoadjuvant CT phase, 7 patients (7.2%) had to change the regimen due to acute toxicity class III, IV, PS = 3 and did not

required sample size of 88 patients, 97 such patients meet the requirements to be able to analyze the scientific research.

#### 4.1 Characteristics of research subjects

##### Age and sex.

The age of onset cancer was at all ages, in this study the mean age of subjects was  $40.9 \pm 13.8$  years. The lowest age is 13 years and the highest age is 65 years. This result is consistent with many research results at home and abroad: Pham Thuy Lien, the highest rate in the age of 40-49. The same study by Nguyen Chan Hung et al (1980). Nguyen Huu Tho, common disease in the age 30-60. Bui Vinh Quang (2012) had the highest incidence of disease from 40 to 59 (66.2%). Dang Huy Quoc Thinh (2012), median age is 40-50 years old. Studies by foreign authors such as Chua et al also show that the age of NPC varies between 40-49 years. Among 97 NPC patients participated in the study, 72 were male and 25 were female, accounting for 74.2% and 24.8% respectively. Male / female ratio was approximately 2.9 / 1. This ratio is not much different than previous researches by Vietnamese authors such as Ngo Thanh Tung with the ratio was 2.7 / 1, Dang Huy Quoc Thinh was 2.2 / 1. According to Parkin et al this ratio was 2-3 / 1, Ang et al ratio was 3.1 / 1, Chua et al ratio was 2.4 / 1. This can be explained by the habits of men who smoke or drink heavily and labor in a more hazardous environment than women, so the incidence of cancer was higher than that of women.

##### Stage of TNM classification according to UICC 2010

Our study group classified NPC by UICC / AJCC2010, the result was: the majority of patients taking part in were T2 (61.9%), T4 (16.5%) and T3 (8.2%). Bui Quang Vinh's study classified by UICC / AJCC 2002, rate of T1 was 36.7%, T2 was 25.2%, T3 was 16.3%, T4 was 21.5%. By Dang Huy Quoc Thinh, the rate of T3 was 58%, T2 was 24.8% and T4 was 21.5%, T1 only 5.8%. The comparison shows that our T2 ratio is higher than the previous one. A number of studies have shown that there is a correlation between primary onset mortality and primary

III, IV). NC của chúng tôi cho kết quả về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh khá tương đồng với các NC và TNLS thời gian gần đây nhưng cao hơn rất nhiều so với hầu hết các NC trong và ngoài nước thời gian cách xa đây. Điều này đã chứng tỏ sự ưu việt của phác đồ này đối với UTVMH GĐ III, IVb (N2,3M0) có typ mô bệnh học là typ III tại Việt Nam.

**Tái phát di căn:** Trong NC của chúng tôi sau điều trị có 11 người bệnh tái phát chiếm 12,4%. Trong số những người bệnh tái phát thấy tại u 16,7%, tại hạch 75,0%, cả u và hạch 8,3%. Thời gian trung bình phát hiện tái phát là  $29,7 \pm 21,8$  tháng. Thời gian phát hiện tái phát sớm nhất là 4,9 tháng, muộn nhất là 63 tháng. So sánh với một số các NC trong thời gian gần đây như: NC của Bùi Vinh Quang (2012) thấy có 7,1% tái phát tại u, 3,6% tái phát hạch. Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng & CS (2014) áp dụng thử nghiệm lâm sàng NPCIII theo hướng dẫn của FNCA cho người bệnh UTVMH GĐ III-IVb tại bệnh viên K trung ương với thời gian theo dõi chỉ được hơn 20 tháng với 77 người bệnh còn sống cho kết quả tỷ lệ tái phát là 9,0%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 18,0%. NC của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) cho thấy ở nhóm hóa xạ trị tỷ lệ tái phát là 13,2%, tỷ lệ tái phát tại vòm là 9,9%. Chua DT, Sham JS & CS (2004). Nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời với cisplatin sau đó là hoá trị liệu hỗ trợ với ifosfamide, 5-fluorouracil, và leucovorin cho UTVMH GĐ IV. Tỷ lệ không tái phát tại chỗ tại vùng sau 3 năm là 91% và 83%. Có 31% phát triển di căn xa, và tỷ lệ không di căn ở 3 năm là 66%. Mostafa E & CS (2006), thấy 36% người bệnh có các yếu tố thất bại tại chỗ và / hoặc khu vực và 5 người bệnh (14%) có di căn xa. Qua so sánh với một số NC trên chúng tôi thấy rằng tỷ lệ tái phát trong NC của chúng tôi cao hơn của Bùi Vinh Quang, thấp hơn của Đặng Huy Quốc Thịnh, tương đương với kết quả của nhóm tác giả Bùi Công Toàn, Ngô Thanh Tùng. Và điểm chung của NC này và các NC trên là tỷ lệ tái phát thấp hơn nhiều so với các NC có thời gian cách xa thời điểm hiện nay.

Khi tìm hiểu về tỷ lệ di căn chúng tôi thấy có 16 người bệnh di căn chiếm 16,5%. Trong số những người bệnh di căn vị trí phổ biến là phổi (43,8%), Xương (12,5%), Gan (6,2%) nhiều vị trí (25,0%). Vị trí khác (12,5%). Như vậy vị trí di căn xa thường gặp nhất là phổi, kế đến là xương, nhiều vị trí cuối cùng là gan và vị trí khác. Thời gian trung bình phát hiện di căn là  $25,8 \pm 18,5$  tháng. Thời gian phát hiện di căn sớm nhất là 6,13 tháng, muộn nhất là 65 tháng. NC của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) cho thấy ở nhóm hóa xạ trị tỷ lệ di căn xa là 23,1%. Di căn xương (14,9%), 9

người bệnh bị di căn gan (7,4%) và 4 người bệnh bị di căn phổi (3,3%). Vị trí di căn xa thường gặp nhất là xương, kế đến là gan và phổi. Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng, & CS (2014) cho kết quả tỷ lệ di căn là 16,9%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 18,0%. Bùi Vinh Quang (2012) thấy có 16,1% di căn, 8,9% di căn xương, 3,6% di căn gan, 1 người bệnh di căn phổi, 1 người bệnh di căn não. Hu QY, Liu P, Wang L, Fu ZF (2007). Tỷ lệ di căn xa 5 năm ở nhóm thử nghiệm thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (15,0% so với 35,0%,  $P < 0,05$ ). Như vậy khi so sánh tỷ lệ di căn xa của chúng tôi với các NC mới thực hiện gần đây chúng ta thấy rằng tỷ lệ di căn xa trong NC của chúng tôi tương đương với NC của Bùi Vinh Quang và nhóm tác giả Bùi Công Toàn, Ngô Thanh Tùng, thấp hơn nhiều so với Đặng Huy Quốc Thịnh. Đặc biệt khi so sánh với các NC có thời gian xa hơn thì tỷ lệ di căn của chúng tôi còn thấp hơn rất nhiều. Lee & CS (1992) di căn xa là 29%. Huang & CS (1996) 52% di căn xa xảy ra trong năm thứ nhất, 23% di căn xảy ra trong năm thứ hai, 20% di căn xảy ra trong năm thứ 3. Điều này chứng tỏ cho đến nay đã có rất nhiều tiến bộ vượt bậc trong việc áp dụng các phác đồ điều trị giúp kiểm soát di căn xa ở người bệnh UTMH GD lan tràn, tiến triển tại chỗ tại vùng. Kết quả trong NC của chúng tôi cho thấy có tỷ lệ tái phát và di căn sau điều trị thấp hơn hầu hết các NC trong và ngoài nước trước đây. Điều này đã chứng tỏ vai trò quan trọng của phác đồ này áp dụng cho người bệnh UTMH giai đoạn III, IVb có mô bệnh học là typ III tại Việt Nam là giúp làm giảm tỷ lệ tái phát và di căn xuống mức thấp có thể chấp nhận được.

#### 4.4. Đánh giá một số độc tính của phác đồ

Trong NC này chúng tôi đã đánh giá những độc tính hay gặp nhất và có tác động nhiều nhất tới thể trạng người bệnh trong và sau quá trình điều trị. Nó ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh trong quá trình điều trị, cũng như cuộc sống của họ về sau. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 97 người bệnh, 100% được truyền đủ 3 chu kỳ CF, có 90 người bệnh tham gia và giai đoạn hóa xạ trị đồng thời. Nên khi đánh giá độc tính của phác đồ trong giai đoạn hóa xạ trị trước sẽ có 97 người bệnh, còn trong giai đoạn hóa xạ trị đồng thời chỉ có 90 người bệnh.

**Độc tính của hóa chất tới hệ tạo huyết:** Trong NC này chúng tôi thấy rằng: GD hóa trị trước: độc tính giảm hồng cầu chủ yếu độ I, II là 19,6%, không có giảm độ III, IV. Giảm Hgb độ III 2,1%, không có độ IV. Giảm bạch cầu độ III là 1% không có độ IV. Giảm bạch cầu hạt độ III (8.2%), độ IV (2,1%). Người bệnh giảm tiểu cầu độ IV là 1,0%. Ở GD

<i>Hair loss</i>				
CT period (n=97)	0	95(97.9)	2(2.1)	0
CCRT period (n=90)	0	48(53,3)	42 (46,7)	0
<i>Skin lesion</i>				
CCRT period (n=90)	0	90 (100)	0	0
<i>Mucosa</i>				
CCRT period (n=90)	0	87 (96,7)	3 (3,3)	0
<i>Salivary glanditis</i>				
CCRT period (n=90)	0	88 (97,8)	2 (2,2)	0
<i>Throat esophagus</i>				
CCRT period (n=90)	27 (30,0)	73 (70,0)	0	0
<i>Larynx</i>				
CCRT period (n=90)	5(5,6)	85 (94,3)	0	0

Table 3.10. Late complications

Complications	Normal	Grade I, II	Grade III	Grade IV	p
	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	
<i>Skin lesion</i>					
Arter 6 months(n=85)	31 (36.5)	54(63.5)	0	0	$p_{1,2} < 0.001$
Arter 12 months(n=83)	0	83 (100)	0	0	
<i>Subcutaneous tissue</i> Arter					
6 months(n=85)	46 (54.1)	39(45.9)	0	0	$p_{1,2} < 0.001$
Arter 12 months(n=83)	0	83 (100)	0	0	
<i>Mucositis</i>					
Arter 6 months(n=85)	51 (60.0)	34(40.0)	0	0	$p_{1,2} = 0.016$
Arter 12 months(n=83)	67 (80.7)	16(19.3)	0	0	
<i>Salivary glanditis</i>					
Arter 6 months(n=85)	13 (15.3)	72(84.7)	0	0	$p_{1,2} < 0.001$
Arter 12 months(n=83)	0	69(73.1)	14 (16.9)	0	
<i>Esophagus</i>					
Arter 6 months(n=85)	54 (63.5)	31(36.5)	0	0	$p_{1,2} = 0.516$
Arter 12 months(n=83)	56 (67.5)	27(32.5)	0	0	

## CHAPTER 4. DISCUSSION

In our study, 97 patients with a histopathologic type III III-IVb (N2, 3 M0) were treated with CT regimens with 3 cycles of cisplatin (80 mg / m<sup>2</sup> of skin) and 5 FU (1000 mg / m<sup>2</sup> of skin) followed by CCRT with low dose cisplatin 30 mg / m<sup>2</sup> / week x 6 weeks. All of these patients met the study criteria. With the

<i>Leukopenia</i>				
CT period (n=97)	71 (73,2)	25(25,7)	1(1,0)	0
CCRT period (n=90)	25 (27,8)	64 (71,1)	1 (1,1)	0
<i>Neutropenia</i>				
CT period (n=97)	49 (50,5)	38(39,2)	8 (8,2)	2 (2,1)
CCRT period (n=90)	41 (45,6)	47 (52,2)	2 (2,2)	0
<i>Decreased Hgb</i>				
CT period (n=97)	53 (54,6)	42 (43,3)	2 (2,1)	0
CCRT period (n=90)	15 (16,7)	74 (82,2)	1(1,1)	0
<i>Thrombocytopenia</i>				
CT period (n=97)	92 (94,8)	4 (4,1)	0	1(1,0)
CCRT period (n=90)	78 (86,7)	10(11,1)	1 (1,1)	1 (1,1)

Table 3. 8. External hematopoietic toxicity

Toxicity	Normal	Grade I	Grade II, III, IV
	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)
<i>Increased ure</i>			
CT period (n=97)	83 (85.6)	14 (14.4)	0
CCRT period (n=90)	76 (84,4)	14 (15,6)	0
<i>Increased creatinin</i>			
CT period (n=97)	90 (92.8)	7 (7.2)	0
CCRT period (n=90)	69 (76,7)	21 (23,3)	0
<i>Increased AST</i>			
CT period (n=97)	96(99.0)	1 (1,0)	0
CCRT period (n=90)	90 (100)	0	0
<i>Increased ALT</i>			
CT period (n=97)	95 (97.9)	2 (2,1)	0
CCRT period (n=90)	89 (98,9)	1 (1,1)	0

Table 3. 9. Other acute toxicity

Toxicity	Normal	Grade I, II	Grade III	Grade IV
	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)
<i>Nausea</i>				
CT period (n=97)	35 (36.1)	52 (53,6)	6(6.2)	4(4,1)
CCRT period (n=90)	43 (47,8)	42(46,7)	5(5,2)	0
<i>Vomiting</i>				
CT period (n=97)	53 (54.6)	33 (34,0)	9 (9.3)	2(2,1)
CCRT period (n=90)	56 (62,2)	29 (32,2)	3(3,3)	2(2,2)
<i>Stomatitis</i>				
CT period (n=97)	78 (80.4)	19(19,6)	0	0
CCRT period (n=90)	5 (5,6)	83(92,2)	2 (2,2)	0
<i>Diarrhea</i>				
CT period (n=97)	71 (73.2)	19 (19,6)	7(7.2)	0
CCRT period (n=90)	90 (100)	0	0	0

hóa xạ trị đồng thời: có 68,9% người bệnh giảm hồng cầu độ I, II, không có độ III, IV, giảm Hb độ III 1,1%, Không có IV. Giảm bạch cầu độ III là 1,1%. Không có độ IV. Giảm bạch cầu hạt độ III là 2,2%. Không có độ IV. Người bệnh giảm tiểu cầu độ III là 1,1%, độ IV là 1,1%.

**Độc tính cấp ngoài hệ tạo huyết:** Người bệnh chỉ gặp phải các độc tính trên gan thận ở mức độ I. Có 14,4% tăng ure sau hóa trị và sau hóa xạ trị đồng thời là 15,6%. Có 7,2% tăng creatinin sau hóa trị và 23,3% người bệnh tăng creatinin sau hóa xạ trị đồng thời. Có 1% người bệnh tăng AST sau hóa trị. Có 2,1% người bệnh tăng ALT sau hóa trị và 1,1% người bệnh tăng ALT sau hóa xạ trị đồng thời. GD hóa trị trước: buồn nôn độ III là 6,2%, độ IV là 4,1%. Nôn độ III là 9,3%, độ IV là 2,1%. Viêm miệng độ I, II là 19,6%, không có độ III, IV. Ía chảy độ III là 7,2%. Rụng tóc độ III là 2,1%. Ở GD hóa xạ trị đồng thời: buồn nôn độ III là 5,2%. Nôn độ III là 3,3%, độ IV là 2,2%. Viêm miệng độ III 2,2%. Không có tiêu chảy từ độ I đến IV. Rụng tóc độ III 46,7%, không có độ IV. Độc tính lên da 100% là độ I, II. Độc tính lên niêm mạc độ III là 3,3%. Độc tính lên tuyến nước bọt độ III (3,3%). Độc tính lên họng thực quản độ I, II (70,0%). Độc tính lên thanh quản độ I, II là 94,3%.

**Biến chứng muộn:** Về biến chứng da, không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ III, IV. Khi khám lại sau 6 tháng, đa số người bệnh gặp biến chứng da độ I, II (63,5%) và 36,5% người bệnh không gặp biến chứng da. Khi khám lại sau 12 tháng có 100% người bệnh gặp biến chứng da độ I, II. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng về da tại các thời điểm ( $p < 0,05$ ). Biến chứng tổ chức dưới da, không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ IV. Khi khám lại sau 6 tháng, có 54,1% người bệnh bình thường và 45,9% người bệnh gặp biến chứng độ 1, 2. Khi khám lại sau 12 tháng, 100% người bệnh gặp biến chứng độ 1,2. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm ( $p < 0,05$ ). Biến chứng niêm mạc, không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ III, IV. Khi khám lại sau 6 tháng tỷ lệ viêm niêm mạc độ I, II là 40% , sau 12 tháng viêm niêm mạc độ I, II chỉ còn 19,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm ( $p < 0,05$ ). Về biến chứng tuyến nước bọt chủ yếu là độ I, II. Độ III xuất hiện sau 12 tháng (16,9%), không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ IV. thời điểm sau 6 tháng độ I, II (84,7%) và sau 12 tháng là (73,1%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm sau 6

tháng và sau 12 tháng. Biến chứng thực quản, có dưới 36,5% người bệnh gặp biến chứng độ I, không có người bệnh nào gặp biến chứng độ II, III, IV. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ) giữa tỷ lệ biến chứng tại các thời điểm sau 6 tháng và sau 12 tháng.

**So sánh với một số NC trong và ngoài nước:** NC của Bùi Vinh Quang (2012) thấy độc tính cấp trên huyết học: Hạ bạch cầu độ III, IV là 5,4%. Hạ bạch cầu hạt độ III 5,4%. Hạ huyết sắc tố độ III 1,8%. Hạ tiểu cầu độ I,II là 12,5%. Độc tính cấp ngoài huyết học gồm: độc tính trên thận 5,4% chủ yếu là nhẹ, trên gan 10,7% chủ yếu độ I. Nôn độ I, II 53,9%. Viêm tuyến nước bọt độ III 10,7%. Biến chứng da diện tia độ III, IV 46,5%. Viêm niêm mạc miệng độ III, IV 41%. Biến chứng xạ mạn trên da độ I 51,8%, độ II 12,5%. Trên tuyến nước bọt độ I 76,8%, độ II 23,2%. NC của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) cho thấy độc tính cấp trên huyết học độ III, IV ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời 37,2%. Độc tính cấp ngoài huyết học độ III là 37,2%. NC cũng ghi nhận, ở nhóm hóa xạ trị đồng thời, số người bệnh có độc tính muộn độ III, IV chiếm tỷ lệ 66,9%.

Al-Amro A & CS (2005, Saudi Arabia). Tỷ lệ độc tính cấp độ III và IV sau khi hóa trị hỗ trợ trước như sau: thiếu máu 1% và 0%, giảm bạch cầu 8% và 4%, buồn nôn 27% và 0%, nôn 25% và 0% và viêm nhiễm 4% và 4% tương ứng. Các độc tính cấp độ III và IV cũng được ghi nhận trong quá trình trị liệu bằng hóa xạ trị đồng thời: thiếu máu 1% và 0%, giảm bạch cầu 31% và 4%, buồn nôn 35% và 0%, nôn 26% và 2%, viêm nhiễm 4% và 2%, viêm niêm mạc 49% và 0%, và phản ứng da lần lượt là 39% và 0%. Kong L & CS (2010, Thượng Hải-Trung Quốc) thấy tỷ lệ biếng ăn / nôn ở mức độ III, IV trong GD hóa trị trước lần lượt là 55,9% và 16,9%. Tỷ lệ tương ứng là 11,9% và 23,7% trong suốt quá trình hóa xạ trị đồng thời. Viêm niêm mạc độ III, IV bong tróc da và khô miệng xảy ra lần lượt là 6,8%, 44,1% và 27,1% người bệnh. Không có tử vong do điều trị. Zhong YH & CS (2013, Vũ Hán- Trung Quốc). Giảm bạch cầu trung tính (37,0%) và nôn mửa (28,3%) là những độc tính cấp độ III, IV phổ biến nhất trong GD hóa trị hỗ trợ trước. Trong khi viêm niêm mạc (30,4%), khô miệng (30,4%) và tổn thương da do tia xạ (21,7%) là mức độ cấp tính độc tính trong quá trình hóa xạ trị đồng thời. Khô miệng (73,9%), khó nuốt (56,5%), mất nghe (30,4%) và phản ứng trên da (21,7%) là những tác dụng muộn độ I, II. Không có độc tính muộn ở độ III, IV.

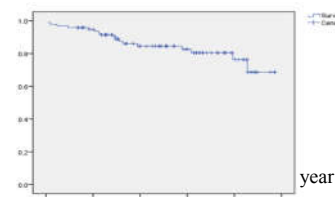


Figure 3.2. Survival rate

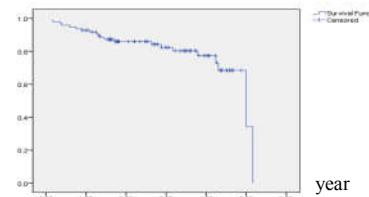


Figure 3.3. Survival without disease rate

### 3.4. Recurrence of metastases

Table 3.6 Recurrence and metastasis

Patient condition		(n)	(%)
Recurrence	No	85	87.6
	Yes	12	12.4
	All	97	100.0
Recurrence position (n=11)	At tumor	2	16.7
	At nodes	9	75.0
	Both Tumor and nodes	1	8.3
	All	12	100.0
Time of Recurrence	Mean ± SD	29.7 ± 21.8	
	Min – Max	4.9 – 63	
Metastases	No	81	83.5
	Yes	16	16.5
	All	97	100.0
Metastases position (n=10)	Bone	2	12.5
	Lung	7	43.8
	Liver	1	6.2
	Multiposition	4	25.0
	Other	2	12.5
	All	14	100.0
Time of Metastases	Mean ± SD	25.8 ± 18.5	
	Min – Max	6.13 – 65	

### 3.4. Evaluation of some toxicities of the regimen

Table 3.7. Acute toxicity to hematopoietic system

Toxicity	Normal	Grade I, II	Grade III	Grade IV
	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)	(n) (%)
Anemia				
CT period (n=97)	78 (80,4)	19 (19,6)	0	0
CCRT period (n=90)	28 (31,1)	62 (68,9)	0	0

6	71	73.2
All	97	100.0

### Disruption treatment

Table 3.4. Disruption of CCRT

Disruption treatment		Number of patient	Rate %
Disruption	No	51	60.0
	Yes	34	40.0
	All	85	100.0
Reason	Acute complications	18	21.2
	Other reasons	16	18.8
	All	34	37.0
Average interrupt period (weeks)		1.1 ± 1.8	

### Response therapy

Table 3.5. Response symptoms

Response symptoms		After chemotherapy (n=97)	After CRRT (n=85)	p
		n (%)	n (%)	
Response at node	Complete	9 (9.3)	76 (78.4)	p<0.001
	Partial	86 (88.7)	9 (9.3)	
	Non-response	1 (1)	0	
	Progression	1 (1)	0	
Response at tumor	Complete	14 (14.4)	84 (86.6)	p<0.001
	Partial	83 (85.6)	1 (1)	
Change regimen			12 (12.4)	
All		97(100.0)	97(100.0)	

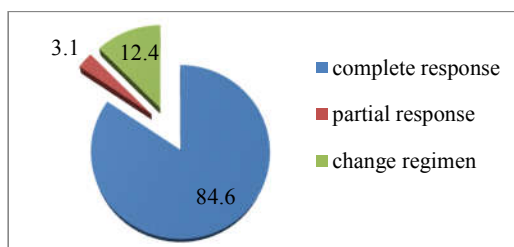


Figure 3.1. General response after 3 months of treatment

### 3.3. Follow up after treatment

Rate %

Như vậy qua sự so sánh ở trên thì trong NC của chúng tôi tỷ lệ xuất hiện các độc tính nặng đã thấp hơn rất nhiều so với các NC trước, đặc biệt là khi so sánh với các phác đồ phối hợp đa hóa chất và hóa chất liều cao. Nhưng nó cũng khá tương đồng với các NC gần đây theo các phác đồ của FNCA. Ở NC của chúng tôi cũng như các NC mới đây theo hướng dẫn của FNCA thấy các độc tính chủ yếu là độ I, II hiếm khi xuất hiện độ III, độ IV. Sự khác biệt này có lẽ do cách phối hợp khác nhau giữa các phác đồ và chúng tôi có sự vượt trội của phác đồ này.

### KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 97 người bệnh UTMH GD III, IVb (N2,3 M0) có mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa vào điều trị tại bệnh viện K trung ương từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 11 năm 2015 bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

#### 1. Kết quả điều trị.

**Tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị tốt:** 100% người bệnh hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị trước, 100% người bệnh được xạ trị đủ liều 70Gy vào u và hạch cổ di căn. Có 87,3% người bệnh hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời, 73,2 % người bệnh hoàn thành 6 tuần hóa xạ trị.

**Tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và không bệnh 3 năm, 5 năm cao:** Ngay sau điều trị đáp ứng hoàn toàn tại u là 86,6%. tại hạch là 78,4%. Sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời 3 tháng đáp ứng hoàn toàn chung là (84,6%). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 84,6%, 5 năm đạt 76,3%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 82,4%, 5 năm đạt 68,5%.

**Tỷ lệ tái phát, di căn giảm:** Tỷ lệ tái phát là 12,4%, tỷ lệ di căn là 16,5 %. Vị trí tái phát phổ biến là tại hạch (75,0%) và vị trí di căn phổ biến là phổi (43,8%). Thời gian trung bình phát hiện tái phát là 29,7 ± 21,8 tháng, thời gian trung bình phát hiện di căn là 25,8 ± 18,5 tháng.

**2. Độc tính của phác đồ:** Độc tính của phác đồ ở mức độ nhẹ và tỷ lệ thấp thể hiện:

**Độc tính lên hệ tạo huyết:** GD hóa trị trước: giảm Hgb độ III 2,1%, giảm bạch cầu độ III là 1%, giảm bạch cầu hạt độ III (8,2%), độ IV (2,1%), giảm tiểu cầu độ IV(1,0%). Ở GD hóa xạ trị trị đồng thời: giảm bạch cầu độ III là 1,1%, giảm bạch cầu hạt độ III là 2,2%, giảm tiểu cầu độ III là 1,1%, độ IV là 1,1%.

**Độc tính ngoài hệ tạo huyết.** GD hóa trị trước: tăng ure độ I là 14,4%, tăng creatinin độ I là 7,2%, 1% người bệnh tăng AST, 2,1% tăng ALT độ I, buồn nôn độ III là 6,2%, độ IV là 4,1%, nôn độ III là 9,3%, độ IV là 2,1%, rụng tóc độ III là 2,1%, ia chảy độ III là 7,2%. GD hóa xạ trị đồng thời: tăng ure độ I là 15,6%, tăng creatinin độ I là 23,3% và 1,1% người bệnh tăng ALT độ I, buồn nôn độ III là 5,2%, nôn độ III là 3,3%, độ IV là 2,2%,viêm miệng độ III (2,2%), rụng tóc độ III (46,7%), viêm niêm mạc độ III (3,3%), viêm tuyến nước bọt độ III (3,3%).

**Biến chứng mạn tính:** Sau 6 tháng: biến chứng da độ I, II (63,5%); tổ chức dưới da độ I, II (45,9%); viêm niêm mạc độ I (40,0%); biến chứng tuyến nước bọt độ I, II (84,7%); biến chứng thực quản độ I (36,5%); Sau 12 tháng: biến chứng trên da độ I, II(100%); tổ chức dưới da độ I, II (100%); viêm niêm mạc độ I (19,3%); biến chứng tuyến nước bọt độ I, II (83,2%), độ III (16,8%); biến chứng thực quản độ I (32,5%).

### KIẾN NGHỊ

Phác đồ hóa xạ trị có hóa trị trước tiếp theo sau là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần trong 6 tuần điều trị cho người bệnh UTVMH GD III, IVb (N2,3 M0) có typ mô bệnh học là typ III nên được áp dụng rộng rãi trong các cơ sở điều trị tại Việt Nam nhằm giúp nâng cao kết quả điều trị, kéo dài thời gian sống thêm, giảm tỷ lệ tái phát, di căn, đồng thời giảm nhẹ độc tính trong quá trình điều trị.

## CHAPTER 3. RESULTS

### 3.1 Characteristics of research subjects

#### Age and sex

Table 3.1. Age and sex characteristics (n = 97)

Features		Number of patient (n)	Rate (%)
Gender	Male	72	74,2
	Female	25	25,8
Age	Mean ± SD	40.9 ± 13.8	
	Min – Max	13 – 65	

#### Stage of TNM classification according to UICC 2010

Table 3.2. Sort by TNM

Sort by TNM		Number of patient (n)	Rate (%)
Sort by T	T1	13	13.4
	T2	60	61.9
	T3	8	8.2
	T4	16	16.5
	All	97	100.0
Sort by N	N1	0	0.0
	N2	29	29.9
	N3	68	70.1
	All	97	100.0
Stage	III	27	27.8
	Iva	6	6.2
	Ivb	64	66.0
	All	97	100.0

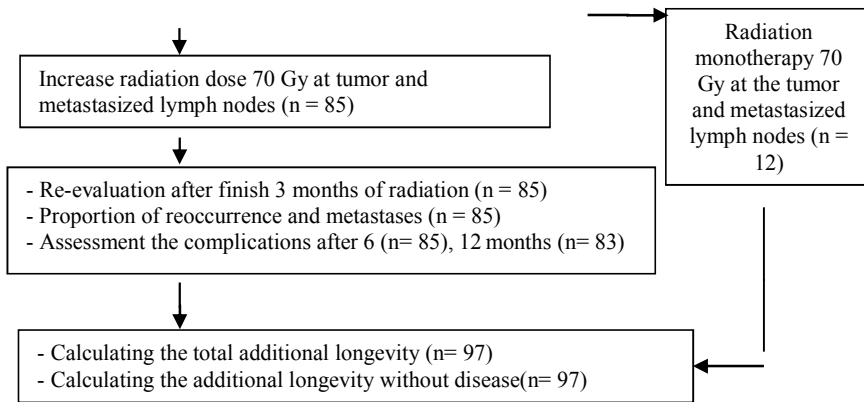
### 3.2. Treatment results

#### Rate of completion of treatment regimen.

Table 3.3. Complete rate of radiation therapy weeks

Number of week	Number of patient	Rate %
0	7	7.2
1	2	2.1
2	3	3.1
4	12	12.4
5	2	2.1





## INTRODUCTION

Undifferentiated nasopharyngeal carcinoma (NPC) responds well to both chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT). In Vietnam, this type accounts for 90% of all NPC cases. Therefore, concurrent chemo-radiotherapy (CCRT) for locally advanced NPC is considered as standard treatment. However, besides improving the results of treatment, CCRT also causes more acute toxicity, which may account for 15 - 25%. The degree of toxicity varies with the combination of CCRT with intermittent or consecutive chemotherapy, single or multiple chemotherapy, low or high doses. Vietnam is a developing country, due to physical limitations as well as difficulties in the monitoring, care and management of therapeutic toxicities, finding a chemo-radiotherapy regimen which is both effective in controlling the disease and being able to control the safety of the toxicity is very necessary. Recently, according to the FNCA clinical trial reports, patients with stage IIIB-IVB NPC were treated on a pre-adjuvant chemotherapy regimen with cisplatin (80mg/ m<sup>2</sup> of skin) and 5FU (1000mg / m<sup>2</sup> of skin), followed by weekly chemoradiation with low doses of cisplatin (30 mg / m<sup>2</sup> of skin). Phase II trials have been shown to be highly effective in local and on-site control rates, high rates of response to treatment and a reduction in toxicity of chemotherapy and radiation. Based on the results of these studies, we have applied the FNCA regimen for the first time at Central K Hospital since 2011 and conducted the study "Study of CCRT regimen with neoadjuvant chemotherapy for NPC N2,3M0 at K Hospital" with the goal:

1. Evaluation of neoadjuvant CT followed by CCRT regimen for nasopharyngeal carcinoma in stage N2, 3 M0
2. Assessment of some toxicities of CCRT for this regimen.

### New contributions of the thesis.

This is a new regimen in the treatment of NPC in Vietnam. The results show that this is a good and safe treatment method: 100% of patients complete 3 neoadjuvant CT cycles, as well as receive 70 Gy of radiation in tumors and metastatic lymph nodes.

87.3% completed at least 4 weeks of CCRT. The overall response rate was 84.6%. The overall survival rate for three years and five year was 84.6% and 76.3% respectively . Survival rate without disease for 3 years reached 82.4%, the rate of survival without disease 5 years reached 68.5%. The recurrence rate was 12.4% and the metastatic rate was 16.5%. Acute and chronic toxicity levels III and IV are low. Neoadjuvant CT period: decreased Hgb level III was 2.1%, grade III aleukemia was 1.0%, grade III and IV neutropenia was 8.2% and 2.1%, grade IV thrombocytopenia was 1.0%, grade III and IV nausea was 6.2% and 4.1%, grade III and IV vomit was 9.3% and 2.1%, grade III hair loss was 2.1% , grade III diarrhea was 7.2%. CRRT period: grade III aleukemia was 1.1%, grade III neutropenia was 2.2%, grade III and IV thrombocytopenia was 1.1% and 1.1%, grade III stomatitis was 2.2% , grade III hair loss was 46.7%, grade III mucositis was 3.3%, and grade III salivary glanditis was 3.3%. After 12 months, the rate of salivary gland dysfunction was 16.8%. There are no deaths associated with treatment.

#### The composition of the thesis.

The dissertation consists of 126 pages, 33 tables, 16 graphs; 126 references including 115 foreign documents. 2-page questionnaire, 37-page review, research object and methodology of 19 pages, study results of 28 pages, discussion of 38 pages, 2-page summary.

## CHAPTER 1. BACKGROUND

### 1.1. Epidemiology

#### Geographic distribution.

According to Parkin et al, NPC can be found in many countries. Based on the prevalence of NPC, the high, medium and low incidence rates areas are divided. Highly prevalent areas are southern China, Hong Kong. Guangdong has the highest incidence in the world with 20-50 per 100,000 in men. According to data from the International Center for Cancer Research, there are around 80,000 new NPCs and 50,000 deaths each year in the world, and China accounts for 40%. Middle-range regions include Southeast

Acute Toxicity Assessment: Acute toxicity will be assessed weekly during treatment and evaluated according to the CTCAE standard of the National Cancer Institute.

Evaluation of Late Toxicity: Late Toxicity was assessed according to the RTOG / EORTC Late-Stage Radiation Grading System

Response Assessment: Response to RECIST 1.1 (2010)

#### 2.2.5. Follow up

The first follow-up visit was one month after the end of treatment. Then visit every 3 months for the first 2 years; every 6 months in year 3-5.

Analyze the extra time: The overall survival (OS) is calculated from the time of initiation of treatment to the time of the last follow-up visit or until the patient was dead.

DFS (Disease Free Survival) is calculated from the time when the disease completely responds to the time of recurrence and metastasis.

#### 2.2.6. Statistics, data processing

Data processing using SPSS 20.0 and STATA 10.0 data processing software.

### 2.3. Ethical standards in research

Research adheres to ethical principles and ensure the confidentiality of patient information as prescribed.

### 2.4. Summerized study design

#### STUDY SCHEDULE

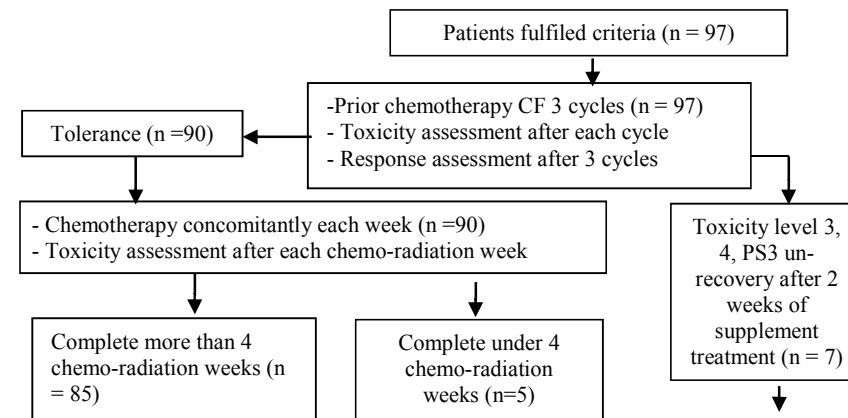


Image analysis; CTsim; Ultrasound of the lymph nodes, abdominal ultrasonography; Chest x ray; Bone morphology; PET / CT.

### 2.2.3.3. Diagnose

Definitive diagnosis: clinical, labs test, histopathology, or lymphadenectomy. Diagnostic classification of TNM, according to UICC / AJCC - 2010.

### 2.2.3.4. Treatment

#### Neoadjuvant.

Table 2.1. Neoadjuvant chemotherapy

Drug	Dosage	Route	Time
Cisplatin	80mg / m <sup>2</sup> of skin / day	Intravenous	Day 1
5FU	1000mg/m <sup>2</sup> of skin/day	Intravenous	Day 1 to Day 4

**Chemotherapy:** cisplatin 30 mg / m<sup>2</sup> of skin per week, starting from week 1 to week 6 of radiotherapy

**Radiotherapy:** External Radiation by Primus Siemens linear accelerator with 6 different Electron energies (5, 6, 8, 10, 12, 14MeV) two Photon energy levels 6, 15 MV. The PROWESS-3D dosimetry system accurately calculates the distribution of dose in 3-D space for the best volume of treatment, examines and gives many parameters to help physicians choose the right dose. Incorporation of optimal dosage into tumor minimizes lesions into healthy organs. Immediately after cisplatin infusion 2-2.5h

### 2.2.4. Evaluation criteria

#### 2.2.4.1. Main evaluation criteria.

- Response to treatment: Rate of completion of treatment regimen; Discontinuation of treatment; Reason for interruption; Responsive to the whole condition; Responsive signs and symptoms; survival rate; survival without disease rate; Rate of recurrence and metastasis.

- Rate of acute and late toxicity: Hematological toxicity; non-hematological toxicity; chronic complications.

#### 2.2.4.2. Additional assessment criteria

Characteristics of the study: Some factors affect the extra life.

#### 2.2.4.3. How to evaluate

Asia, Vietnam, Eskimos in the Arctic, North Africa and the Middle East.

Age distribution and gender: NPC is more common in men than in women. According to Parkin et al the ratio is 2-3: 1. This rate is not different from epidemiological area or non-epidemiological. However, there is a clear difference in the age distribution of NPC in epidemiological and other geographical areas.

**Distribution by race:** NPC seen most frequently in people with yellow skin, followed by people with dark skin, and finally the white population.

**Family Factor:** NPC is a family type cancer.

### 1.2. Clinical and investigation

**1.2.1. Clinical:** headache; lymph nodes; nasal symptoms; ear symptoms; neurological symptoms; eye symptoms; near-cancerous syndrome; Neurological syndromes: Jacod's syndrome; Villaret syndrome; Trotter syndrome; Other symptoms.

#### 1.2.2. Investigation

Soft endoscopy; Laparoscopy with rigid canopies

Image Diagnosis: conventional Xray; Neck ultrasound; CT scan; MRI scan; SPECT shooting; PET / CT; Hematology: IgA / VCA; IgA / EA; IgA / EBNA; Histopathological diagnosis

**1.3. Definitive diagnosis:** Clinical symptoms; tumor images on CT, MRI, PET / CT; Histopathology results in tumors and lymph nodes.

**1.4. Stage diagnosis:** Classification of TNM by UICC / AJCC - 2010

**1.5. Treatment:** CT, RT; CCRT; target treatment

**1.6. Prognostic factors:** primary tumor stage; nodal stage; year old; gender; Elevated histological factors.

#### 1.7. Studies on CCRT with NPC

##### Overseas studies.

There are many Phase III trials in countries inside and outside the epidemiological setting, such as Al-Amro A et al (2005, Saudi Arabia), evaluating the efficacy of cisplatin and epirubicin followed by cisplatin chemotherapy CRRT in patients

with advanced NPC. Mostafa E et al (2006), Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Ponzanelli A et al (2008) Induction chemotherapy followed by alternating chemo-radiotherapy in non-endemic undifferentiated carcinoma of the nasopharynx: optimal compliance and promising 4-year results. Lee CC et al (2009). Concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy for high-risk nasopharyngeal carcinoma. Kong L et al (2010, Shanghai-China) using **adjuvant chemotherapy** regimen followed by CCRT for NPC. Lee AW et al (2010), conducted randomized CCRT with radiotherapy alone for regional NPC. Komatsu M et al (2012) Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma. Kong L et al (2013, Shanghai, China) tested the efficacy of preoperative chemotherapy with taxanes, cisplatin, and 5-fluorouracil (5-FU) followed by CCRT in two phase II clinical trials for NPC Stage III and IVA / IVB. Zhong YH et al (2013, Wuhan, China) evaluated the feasibility and effectiveness of pre-adjuvant chemotherapy with docetaxel and cisplatin followed by IMRT plus cisplatin in patients with stage III infection to IVB.

In general, over the past two decades, many researches have shown that CCRT for locally advanced NPC are better than radiotherapy alone.

#### **Domestic studies.**

Bui Vinh Quang (2012) applied the regimen of NCCN combined with 3D radiotherapy for the results: totally response 89.3%, lived for 3 years 85.1%, Grade III IV aleukopenia: 5.1%, 57.1% of patients complete full treatment. Dang Huy Quoc Thinh (2012) applied the FNCA regimen, result: 72% complete response, lived for 3 years 80.6%, lived for 5 years 64%. However, the rate of treatment failure due to distant metastases was still high at 23.1%. Ngo Thanh Tung et al (2016) evaluated the outcome of NPC III treatment according to FNCA for patients with NPC stage III, IVb at the hospital of K. Ngo Thanh Tung,

Tran Hung, et al (2016). 3-year survival assessment for NPC patients with stage III, IVb (N2-3, M0) treatment of induction chemotherapy followed by CCRT at hospital K from 2011 to 2014.

## **CHAPTER 2. SUBJECTS AND METHODS**

### **2.1. Research subjects**

NPC stage III-IVb (N2,3M0) patient, whose histopathology is non-endemic undifferentiated carcinoma, at Radiology I and Internal I Medicine I Department at Central Hospital K from September 2011 to November 2015, treated with neoadjuvant CT, followed by CCRT with low dose cisplatin every week

### **2.2. Research Methods**

Study design: Longitudinal follow-up clinical intervention.

#### **2.2.2. Sample size**

Sample size is calculated according to the following formula:

#### **Abbreviation:**

*n*: number of patients needed to make sure the research data is reliable

*ε*: the relative deviation between sample and population parameters,  $\epsilon = 0.15$ .

*α*: statistical significance level = 0.05.  $Z (1-\alpha / 2) = 1.96$

*p*: the 3-year survival rate of the previous research with a similar treatment regimen ( $p = 0.66$ ).

Through calculation we determined the expected sample size of at least 88 patients.

#### **2.2.3. Describe the research process**

##### **2.2.3.1. The process of selecting patients.**

NPC patients with undifferentiated epithelium, type III, IV (N2,3M0) according to UICC and AJCC 2010 classification have been treated at Radiology I and Internal Medicine I Department of Central Hospital K from October. September 2011 to November 2015.

##### **2.2.3.2. Clinical and labs**

\* Epidemiology: Age; Gender

\* Clinical: Functional; Signs; Symptoms

\* Labs test: hematology; Biochemical; Histopathology;