

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

MỤC LỤC

DANH MỤC HÌNH ẢNH

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Dịch tễ học.....	3
1.2. Giải phẫu.....	4
1.2.1. Giải phẫu vòm mũi họng.....	4
1.2.2. Dẫn lưu bạch huyết ở vùng vòm mũi họng.....	5
1.3. Chẩn đoán.....	7
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng.....	7
1.3.2. Khám lâm sàng.....	8
1.3.2. Cận lâm sàng.....	8
1.3.3. Chẩn đoán giai đoạn.....	13
1.4. Điều trị.....	14
1.4.1. Sơ lược lịch sử điều trị ung thư vòm mũi họng.....	14
1.4.2. Xạ trị.....	16
1.4.3. Hóa trị.....	25
1.4.4. Điều trị đích.....	29
1.5. Tác dụng phụ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị.....	31
1.6. Đặc điểm và kết quả điều trị UTMH giai đoạn II.....	32
1.6.1. Đặc điểm bệnh học của UTMH giai đoạn II.....	34
1.6.2. Kết quả điều trị UTMH giai đoạn II.....	35

1.7. Một số nghiên cứu về UTVMH tại Việt Nam.....	42
1.8. Hoá chất sử dụng trong nghiên cứu.....	43
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	45
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	45
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	45
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	45
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	45
2.2.2. Cỡ mẫu.....	46
2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	46
2.2.4. Quy trình khám, chẩn đoán, điều trị và theo dõi.....	46
2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp đánh giá.....	51
2.3.1. Chỉ tiêu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	51
2.3.2. Các chỉ tiêu về kết quả điều trị.....	51
2.3.3. Các chỉ tiêu về độc tính.....	52
2.3.4. Các chỉ tiêu về chất lượng cuộc sống.....	55
2.4. Thu thập, phân tích và xử lý số liệu.....	57
2.5. Đạo đức nghiên cứu.....	57
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....	59
3.1 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	59
3.1.1. Tuổi và giới.....	59
3.1.2. Thời gian phát hiện, lý do khám và các triệu chứng cơ năng.....	60
3.1.3. Đặc điểm u nguyên phát.....	61
3.1.4. Đặc điểm hạch cổ di căn.....	62
3.1.5. Xếp loại TNM và giai đoạn bệnh theo UICC/AJCC 2010.....	63
3.1.6. Đặc điểm mô bệnh học.....	63
3.2. Kết quả điều trị.....	64

3.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị.....	64
3.2.2. Đáp ứng sau điều trị.....	65
3.2.3. Thời gian sống thêm.....	66
3.2.4. Đánh giá độc tính của phác đồ.....	75
3.2.5. Chất lượng cuộc sống.....	77
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	82
4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	82
4.1.1. Tuổi và giới.....	82
4.1.2. Thời gian phát hiện, lý do khám và các triệu chứng cơ năng.....	83
4.1.3. Đặc điểm u nguyên phát.....	84
4.1.4. Đặc điểm hạch cổ di căn.....	86
4.1.5. Đặc điểm mô bệnh học.....	88
4.2. Kết quả điều trị.....	89
4.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị.....	89
4.2.2. Đáp ứng sau điều trị.....	91
4.2.3. Thời gian sống thêm.....	92
4.2.4. Đánh giá độc tính của phác đồ.....	105
4.2.5. Chất lượng cuộc sống.....	113
KẾT LUẬN.....	119
KIẾN NGHỊ.....	121
DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ.....	122
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Thiết đồ cắt dọc qua vòm mũi họng.....	4
Hình 1.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm mũi họng.....	5
Hình 1.3. Hệ thống phân loại hạch cổ Robbins.....	6
Hình 1.4. Tổn thương trong UTVMH trên hình ảnh MRI và CT scanner.....	9
Hình 1.5. Hình ảnh u vòm tái phát trên phim chụp SPECT.....	10
Hình 1.6. Hình ảnh PET/CT đánh giá trước và sau điều trị.....	11
Hình 1.7. Trường chiếu u vòm.....	20
Hình 1.8. Trường chiếu thẳng cổ thấp.....	21
Hình 1.9. Trường chiếu bên thu nhỏ tránh tủy.....	22
Hình 1.10. Thử tích điều trị và sự phân bố liều lượng xạ trị trường chiếu vòm và hạch cổ bệnh nhân UTVMH.....	23

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST 2000.....	52
Bảng 2.2. Phân độ độc tính với hệ tạo huyết, gan, thận.....	53
Bảng 2.3. Phân độ độc tính ngoài huyết học.....	54
Bảng 2.4. Biến chứng xạ mạn theo RTOG.....	55
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới.....	59
Bảng 3.2. Thời gian phát hiện bệnh.....	60
Bảng 3.3. Triệu chứng cơ năng đầu tiên.....	60
Bảng 3.4. Triệu chứng cơ năng khi đến viện.....	61
Bảng 3.5. Đặc điểm u vòm qua nội soi.....	61
Bảng 3.6. Vị trí, kích thước hạch cổ di căn.....	62
Bảng 3.7. Đặc điểm hạch cổ di căn.....	62
Bảng 3.8. Xếp loại giai đoạn TNM.....	63
Bảng 3.9. Chỉ số PS trước và sau điều trị.....	64
Bảng 3.10. Tuân thủ điều trị.....	64
Bảng 3.11. Thời gian trì hoãn điều trị.....	64
Bảng 3.12. Đáp ứng sau điều trị.....	65
Bảng 3.13. Tình trạng bệnh nhân đến thời điểm dừng nghiên cứu.....	66
Bảng 3.14. Nguyên nhân tử vong.....	66
Bảng 3.15. Sống thêm toàn bộ.....	67
Bảng 3.16. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm.....	74
Bảng 3.17. Độc tính cấp trên huyết học.....	75
Bảng 3.18. Độc tính cấp ngoài huyết học.....	76
Bảng 3.19. Biến chứng muộn.....	77
Bảng 3.20. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30.....	77
Bảng 3.21. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35.....	78
Bảng 3.22. So sánh chỉ số QLQ C30 theo một số yếu tố.....	80
Bảng 3.23. So sánh một số triệu chứng đầu cổ QLQ H&N35 theo một số yếu tố.....	81
Bảng 4.1. Kết quả sống thêm theo các nghiên cứu về xạ trị đơn thuần.....	93
Bảng 4.2. So sánh độc tính trên da và niêm mạc qua các nghiên cứu.....	108
Bảng 4.3. So sánh mức độ nôn qua các nghiên cứu.....	110
Bảng 4.4. So sánh mức độ khô miệng qua các nghiên cứu.....	111

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của UTVMH trên thế giới.....	3
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới và nhóm tuổi.....	59
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm mô bệnh học.....	63
Biểu đồ 3.3. Mức độ đáp ứng chung sau điều trị.....	65
Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ.....	67
Biểu đồ 3.5. Sống thêm không bệnh.....	68
Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn u nguyên phát.....	69
Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch vùng.....	70
Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch.....	71
Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ theo phân loại dưới nhóm.....	72
Biểu đồ 3.10. Sống thêm toàn bộ theo phân nhóm T2N1 so với các phân nhóm khác.....	73
Biểu đồ 3.11. Sống thêm toàn bộ theo thời gian trì hoãn điều trị.....	74
Biểu đồ 3.12. Độc tính huyết học cấp.....	75
Biểu đồ 3.13. Độc tính cấp ngoài huyết học.....	76

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là một trong những ung thư phổ biến ở Việt Nam và một số nước vùng Nam Á như Trung Quốc, Hồng Kông, Đài Loan, Singapore... Theo Globocan 2012, tại Việt Nam, UTVMH đứng hàng thứ 4 ở nam giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 7,7/100.000 dân và đứng hàng thứ 2 ở nữ giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 3,4/100.000 dân [1].

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

Về điều trị, UTVMH nhạy cảm với cả xạ trị (XT) và hóa trị, trong đó, XT được coi là phương pháp chính. Với giai đoạn I, XT đơn thuần có thể kiểm soát được bệnh với tỷ lệ sống thêm 5 năm, 10 năm đạt được trên 90% [2],[3]. Kết hợp hóa xạ trị được chỉ định cho các giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng (II-IVB). Theo hướng dẫn thực hành điều trị ung thư của Mạng ung thư quốc gia Hoa kỳ (National Comprehensive Cancer Network-NCCN), Hiệp hội đầu cổ châu Âu (European Head and Neck Society - EHNS) - Hiệp hội ung thư châu Âu (European Society for Medical Oncology - ESMO) - Hiệp hội xạ trị và ung thư châu Âu (European Society for Radiotherapy and Oncology - ESTRO), hóa xạ đồng thời (HXĐT) kết hợp hay không kết hợp với hóa trị hỗ trợ được chỉ định như là một phác đồ chuẩn cho UTVMH giai đoạn II-IVB [4],[5]. Cách thức kết hợp này được chứng minh có hiệu quả trong kiểm soát tại chỗ tại vùng và phòng di căn xa đối với giai đoạn III-IVB bởi rất nhiều các thử nghiệm pha III [6],[7],[8],[9],[10].

Đối với UTVMH giai đoạn II, từ việc nhận định về các yếu tố nguy cơ quan trọng liên quan đến di căn xa là T2 (xâm lấn khoảng cận hầu) và N1 (di căn hạch), hóa trị cũng đã được bổ sung vào phác đồ điều trị nhưng bằng chứng về vai trò của hóa xạ kết hợp còn chưa đủ mạnh [11],[12]. Kết quả của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đầu tiên so sánh HXĐT với xạ trị 2D đơn thuần của tác giả Chen (2011) trong UTVMH giai đoạn II cho thấy HXĐT cải thiện tỷ lệ 5 năm sống thêm toàn bộ và 5 năm sống thêm không di căn xa [13]. Nhưng một số nghiên cứu khác cho thấy hóa xạ kết hợp không cải thiện sống thêm toàn bộ cho UTVMH giai đoạn này [14],[15],[16],[17]. Bên cạnh những quan điểm ủng hộ phối hợp hóa xạ trị cho bệnh nhân giai đoạn II thì vẫn có các tác giả cho rằng cách thức điều trị này có thể là không phù hợp do không thực sự cải thiện kết quả sống thêm toàn bộ so với xạ trị đơn thuần, đặc biệt so với các kỹ thuật xạ trị hiện đại như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị dưới hướng dẫn của hình ảnh (IGRT)...; hóa xạ trị phối hợp còn có thể làm tăng tỷ lệ các độc tính cấp và mạn tính, ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống, một vấn đề rất quan trọng đối với các bệnh nhân có cơ hội sống thêm kéo dài như ở giai đoạn này [18],[19],[20],[21],[22].

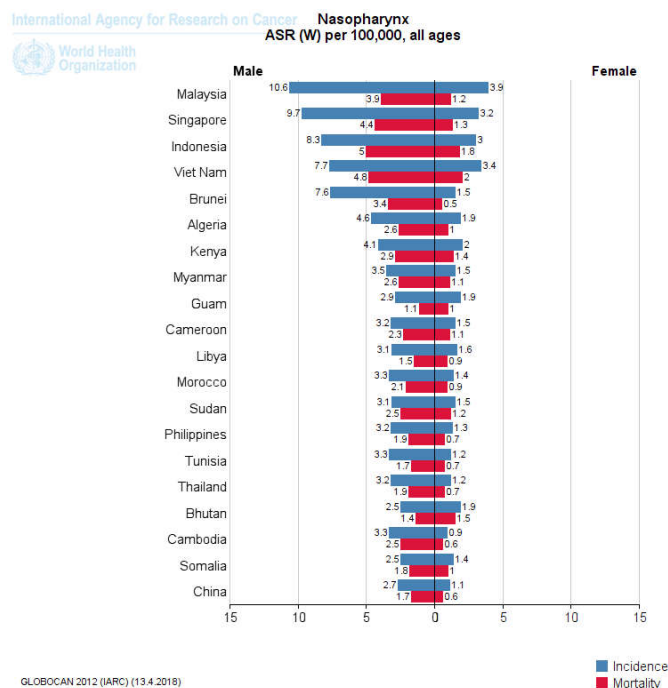
Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về kết quả điều trị UTVMH bằng hóa xạ trị phối hợp, tuy nhiên chủ yếu tập trung vào giai đoạn III-IV, còn thiếu các nghiên cứu phối hợp hóa xạ trị cho giai đoạn II. Để góp phần cung cấp thêm bằng chứng khoa học về vai trò của hóa xạ trị đối với UTVMH giai đoạn II, chúng tôi tiến hành đề tài “**Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn II tại bệnh viện K**” với mục tiêu sau:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư vòm mũi họng giai đoạn II.*
- 2. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời và một số tác dụng phụ.*

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tế học

Ung thư vòm mũi họng gặp rất nhiều ở các nước Đông Nam Á, các nước vùng Địa Trung Hải, vùng Bắc cực và các vùng cận Bắc cực của các nước Bắc Mỹ và Greenland. Vùng dịch tế chính gồm khu vực nam Trung Quốc, các nước Bắc Phi nói tiếng Amazigh và Ả rập, người Eskimo. UTVMH có tỷ lệ mắc cao (từ 30-50/100.000 dân) ở những cộng đồng đến từ Quảng Đông Trung Quốc và thường gặp ở những cư dân miền nam Trung Quốc di cư sang Hồng Kông, Singapore, Malaysia, Hoa Kỳ. Tỷ lệ mắc ở nhóm trung gian (5-15/100.000 dân) gặp ở vùng Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam. Nhóm trung bình (1-5/100.000 dân) gặp ở Thượng Hải, và một số vùng thuộc miền Bắc Trung Quốc. Ở châu Âu, tỷ lệ mắc UTVMH < 2/100.000 dân/năm [23],[24].



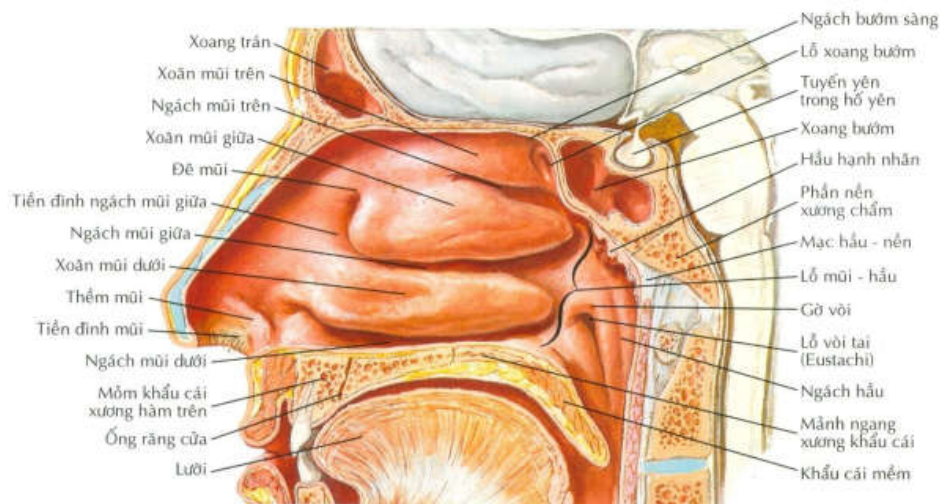
Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong của UTVMH trên thế giới
(Nguồn: Globocan 2012 [1])

Tại Việt Nam, theo Globocan 2012, UTVMH đứng hàng thứ 4 ở nam giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 7,7/100.000 dân và đứng hàng thứ 2 ở nữ giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 3,4/100.000 dân [1].

Tuổi và giới: Ở vùng có tần suất mắc cao, tỷ lệ mắc tăng dần lên từ 20 tuổi và đạt đỉnh cao ở 40-50 tuổi. Ở vùng có tần suất mắc thấp, tuổi mắc cao hơn, đỉnh cao trên 60 tuổi. Vùng có tần suất mắc trung gian thường gặp nhiều ở lứa tuổi 10-20. Về giới: nam mắc nhiều hơn nữ, tỷ lệ 2-3/1 [24],[25].

1.2. Giải phẫu

1.2.1. Giải phẫu vòm mũi họng



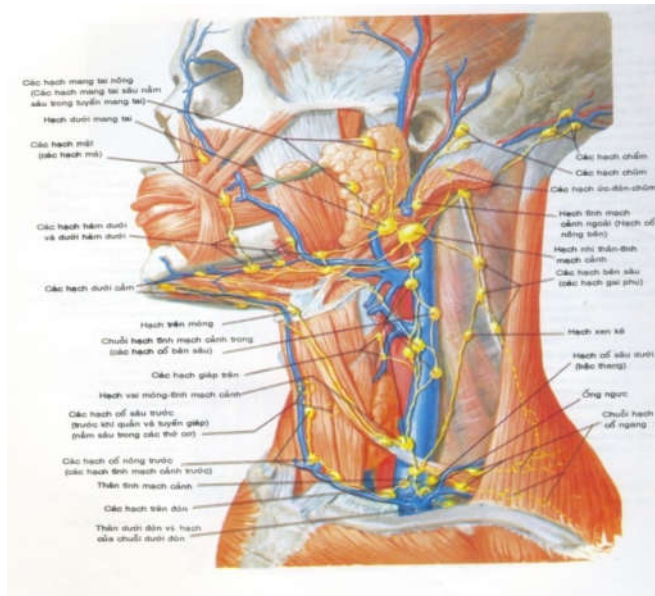
Hình 1.1. Thiết đồ cắt dọc qua vòm mũi họng

(Nguồn: Netter 2007) [26]

Vòm mũi họng (VMH) là một khoang mở nằm ngay dưới nền sọ, phía sau hốc mũi. Kích thước của vòm mũi họng là 6 x 4 x 3 cm. Phía trước VMH thông với hốc mũi qua cửa mũi sau. Liên quan phía trước với hốc mũi, hố mắt, xoang hàm và xoang sàng. Thành sau nằm ngang với mức của hai đốt sống cổ đầu tiên và liên tiếp với nóc vòm. Thành trên (nóc vòm), hơi cong úp xuống, được lót bởi một lớp niêm mạc dày khoảng 2mm, tiếp giáp với thân xương bướm và nền sọ, vùng này có nhiều dây thần kinh sọ đi qua. Giới hạn

dưới là mặt trên của vòm khẩu cái mềm, trải rộng từ bờ sau xương vòm miệng đến bờ tự do của màn hầu mềm, qua đó VMH liên quan với họng miệng qua cơ thất hầu. Thành bên có lỗ vòi Eustachian thông với tai giữa, xung quanh có nhiều mô bạch huyết gọi là hạch nhân vòm. Phía sau lỗ vòi nhĩ là hố Rosenmuller, được tạo ra từ chỗ tiếp giáp niêm mạc thành bên và thành sau của VMH, thường là vị trí xuất phát đầu tiên của các khối u VMH. Hố Rosenmuller chỉ có một lớp niêm mạc và là điểm yếu nhất của VMH. UTVMH dễ dàng phá hủy lớp niêm mạc này và ăn lan ra khoảng cận hầu nằm bên cạnh của VMH, trong đó là tổ chức mỡ lỏng lẻo giàu mạch máu, tạo điều kiện thuận lợi cho di căn xa từ vị trí này [27].

1.2.2. Dẫn lưu bạch huyết ở vùng vòm mũi họng

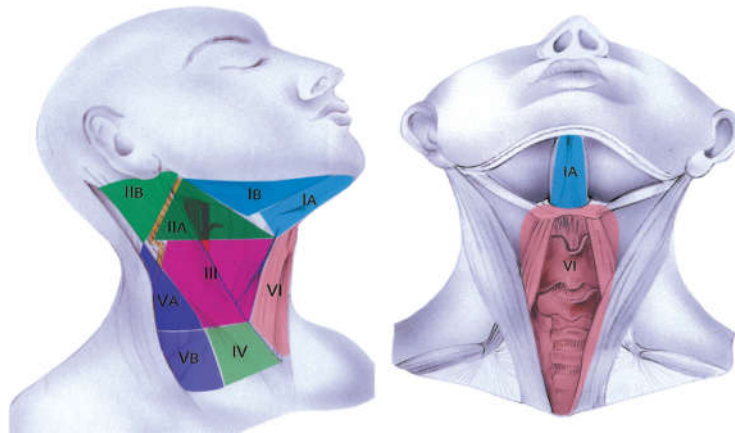


Hình 1.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm mũi họng

(Nguồn: Netter 2007) [26]

Mạng lưới bạch huyết dưới niêm mạc của VMH rất phong phú và dày đặc, đặc biệt là ở vị trí nóc vòm, thành sau và thành bên. Từ VMH, dẫn lưu bạch huyết sẽ đổ về ba nhóm bạch huyết chính: chuỗi bạch huyết tĩnh mạch cảnh trong, chuỗi hạch cổ sau (hạch nhóm gai) và chuỗi hạch sau hầu.

Dẫn lưu bạch huyết từ VMH qua thành bên hầu đồ vào nhóm hạch ở thành bên, hạch sau hầu. Hạch ở cao nhất của nhóm này được gọi là hạch sau hầu của Rouviere. Từ nhóm hạch ở thành bên hầu này, các nhánh bạch huyết li tâm đồ vào chuỗi bạch huyết tĩnh mạch cảnh trong, trong đó, hạch dưới cơ nhị thân thường bị di căn và rất to gọi là hạch Kutner. Một số trường hợp, dẫn lưu bạch huyết từ VMH bỏ qua nhóm hạch thành bên hầu này mà đồ thẳng vào chuỗi hạch cổ sâu trên (hạch dưới cơ nhị thân, hay hạch nhóm II). Con đường nữa là dẫn lưu bạch huyết từ VMH đến nhóm hạch cổ sâu ở tam giác cổ sau (các hạch nhóm gai phụ hay hạch nhóm V). Hạch nằm cao nhất của nhánh này nằm ở bên dưới cơ ức đòn chũm, tại đỉnh chũm. Từ những nhóm hạch chính này, bạch huyết được dẫn lưu tiếp đến hạch cảnh giữa, thấp và hạch cổ sau giữa và thấp. Di căn theo đường bạch huyết có thể lan ra đường giữa, điều này lý giải cho việc di căn hạch cổ đối bên và hai bên. Ung thư vòm mũi họng ít di căn vào các hạch dưới hàm, dưới cằm, theo đường bạch huyết của vòi nhĩ có thể di căn đến hạch mang tai [27].



Hình 1.3. Hệ thống phân loại hạch cổ Robbins

(Nguồn: Lu 2010) [28]

Một trong các hệ thống phân chia hạch đầu mặt cổ khác có thể giúp dễ nhớ và dễ xác định trên lâm sàng hơn đó là phân loại theo Robbins. Theo phân loại hạch cổ Robbins, hệ thống hạch cổ được chia thành 6 nhóm dựa trên

ranh giới những cấu trúc có thể nhìn thấy khi phẫu tích vùng cổ như: xương, cơ, mạch máu, dây thần kinh. Các nhóm hạch bao gồm: Ia (dưới cằm), Ib (dưới hàm), II (cảnh cao), III (cảnh giữa), IV (cảnh dưới), V (tam giác cổ sau), VI (trước khí quản) [28].

1.3. Chẩn đoán

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

***Giai đoạn sớm:** Các triệu chứng sớm thường nghèo nàn, bệnh nhân (BN) không để ý và hay nhầm với các triệu chứng bệnh tai mũi họng thông thường khác. Các dấu hiệu thường là đau đầu âm ỉ không thành cơn, ù tai một bên, ù tiếng trầm như tiếng xay thóc, ngạt tắc mũi một bên, có thể chảy máu mũi một bên. Các dấu hiệu này có tính chất một bên và tăng dần, đôi khi xuất hiện hạch cổ ngay từ đầu, hạch nhỏ, di động [27].

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

- Hạch cổ: là triệu chứng phổ biến nhất khiến BN đi khám và khoảng 43% BN có hạch cổ khi đến viện. Hạch cổ thường gặp cùng bên ở vị trí cao, trong đó hạch Kuttner bị tổn thương sớm nhất. Một số trường hợp nổi hạch cổ 2 bên hoặc hạch cổ bên đối diện [27].

- Triệu chứng mũi: Ngạt tắc mũi một bên thời kỳ đầu không thường xuyên, thời gian sau liên tục. Có thể có chảy máu mũi, xì ra nhầy lẫn máu do hoại tử u [27].

- Triệu chứng tai: Nghe kém do tràn dịch tai giữa gây ra bởi tắc nghẽn ống Eustachian, hay gặp kèm theo ù tai tiếng trầm ở một bên [27],[29].

- Triệu chứng mắt: Giai đoạn muộn u xâm lấn rộng gây chèn ép tổn thương dây thần kinh II, III, IV,V, VI, bệnh có biểu hiện: nhìn đôi, lác, sụp mí, giảm thị lực...[27],[29].

- Triệu chứng thần kinh: Triệu chứng thần kinh thường gặp ở giai đoạn

muộn. Tổn thương các dây thần kinh thường gặp nhất là dây V,VI . Tùy thuộc vào vị trí xâm lấn của khối u, có thể gặp các hội chứng liệt thần kinh khác [27],[29].

1.3.2. Khám lâm sàng

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

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

*** Nội soi vòm mũi họng**

Nội soi truyền thống sử dụng ánh sáng phức hợp, có dải tần phân bố từ bước sóng 380 nm đến 780 nm. Các kỹ thuật gồm nội soi ống cứng và ống mềm. Nội soi ống cứng có hiệu quả trong phát hiện các trường hợp tổn thương nhỏ và có thể cung cấp cho hình ảnh tốt hơn khi so sánh với nội soi ống mềm.

Nội soi ống mềm hiệu quả hơn trong việc quan sát tốt mọi vị trí giải phẫu của vòm. Ưu điểm của loại này là ít gây đau nên phù hợp cho mọi lứa tuổi và là kỹ thuật rất an toàn. Nội soi ống mềm đặc biệt có hiệu quả ở các BN có biểu hiện khít hàm do UTVMH lan rộng.

1.3.2. Cận lâm sàng

1.3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

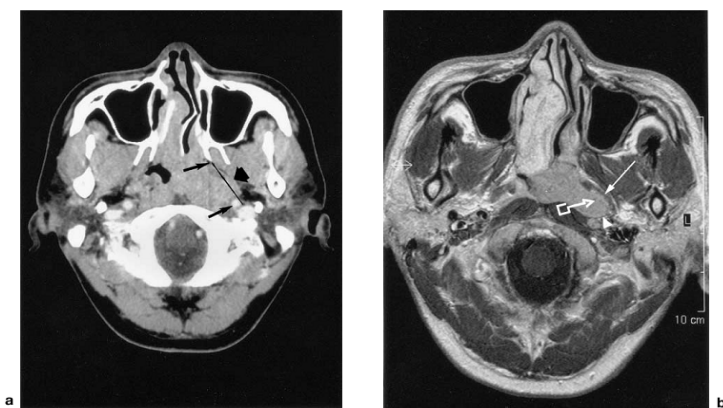
Vai trò chính của chẩn đoán hình ảnh đối với UTVMH là xác định chính xác sự lan rộng của u nguyên phát. Điều này là rất quan trọng vì UTVMH điều trị chủ yếu bằng xạ và trường chiếu xạ phải bao gồm toàn bộ khối u nguyên phát và hạch bạch huyết vùng có thể di căn. Ngoài ra, chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng trong chẩn đoán thể dưới niêm mà nội soi không thể phát hiện được.

* **Siêu âm:** Siêu âm giúp phát hiện các tổn thương hạch vùng cổ với các đặc điểm: vị trí, kích thước, hình ảnh, ranh giới, thay đổi cấu trúc âm, mức độ hoại tử, canxi hóa của hạch. Siêu âm còn có giá trị hướng dẫn sinh

thiết hạch. Siêu âm Doppler giúp khảo sát mạch cảnh, mạch sống cổ khi nghi ngờ UTMH xâm lấn thành bên họng, phần mềm quanh bó mạch cảnh.

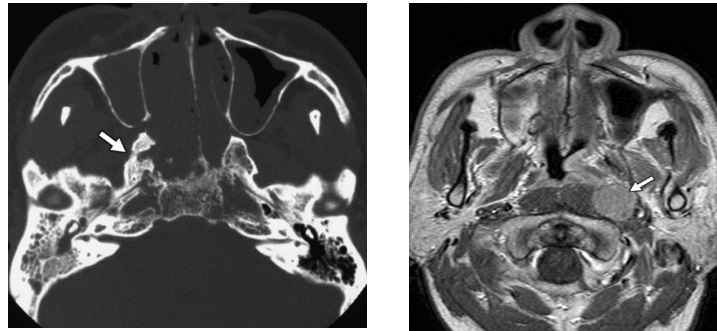
***Chụp CT Scanner:** Chụp cắt lớp vi tính (CT Scanner) có thể xác định chính xác hình ảnh khối u vòm họng, kích thước, vị trí, sự lan rộng của khối u và hạch vùng. CT Scanner đặc biệt có giá trị khi đánh giá tổn thương xương nền sọ. Chụp CT Scanner góp phần quan trọng trong đánh giá giai đoạn bệnh,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

***Chụp MRI:** MRI là phương thức chẩn đoán được ưa chuộng trong xác định giai đoạn của UTMH, đặc biệt trong đánh giá xâm lấn của tổn thương vào các tổ chức phần mềm lân cận, thần kinh, khoang cận hầu, xương và các cấu trúc lân cận khác như xoang, hoặc sọ não [30],[31]. UTMH có xu hướng lan tràn dưới niêm mạc nên tổn thương dạng loét và sùi thường có ở giai đoạn muộn. Tổn thương lan tràn thâm nhiễm vào các lớp cơ bên dưới thường xuất hiện sớm. Nhờ đặc điểm đối quang của tổ chức phần mềm rất cao và có thể tạo hình ảnh trên nhiều mặt phẳng khác nhau trên MRI mà giúp phân biệt chính xác hơn các khối u từ các tổ chức phần mềm. MRI ưu thế hơn nhiều kỹ thuật khác trong chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh.



Hình 1.4. Tổn thương trong UTMH trên hình ảnh MRI và CT scanner

- a. CT Scanner: khối u lớn ở thành trái liên quan với khoang bên hầu
- b. Hình ảnh của cùng một BN trên MRI (Nguồn: King 2000) [32]



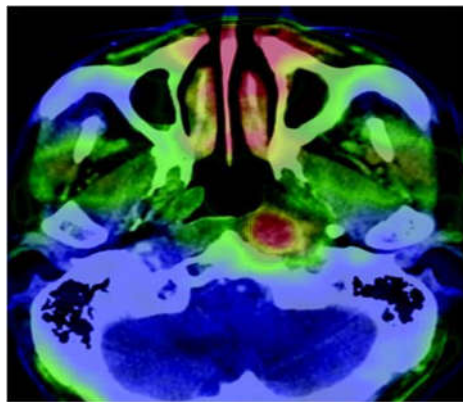
c

d

c. CT Scanner: UTVMH T3. Khối u lấp kín hầu-mũi, phá huỷ xương bướm.

d. Hình ảnh MRI: Di căn hạch sau hầu (N1). (Nguồn: Razek 2012) [33]

***Chụp SPECT:** Chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (Single Photon Emission Computerized Tomography) giúp phát hiện các thay đổi về bệnh học ở mức độ phân tử, cho phép hiển thị hình ảnh không gian 3 chiều giúp đánh giá chức năng các bộ phận trong cơ thể, chuyển hóa tế bào. Đối với UTVMH chụp SPECT giúp đánh giá các tổn thương, đặc biệt là các tổn thương tái phát và di căn xương [34].



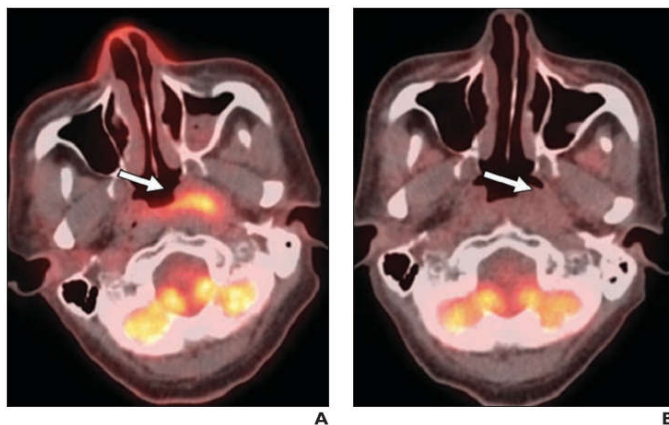
Hình 1.5. Hình ảnh u vòm tái phát trên phim chụp SPECT

(Nguồn: Nakahara 2006) [34]

***PET/CT:** PET/CT là một hệ thống kết hợp giữa máy PET (Positron Emission Tomography) và máy chụp cắt lớp vi tính, là phương pháp ghi hình hiện đại sử dụng các hoạt chất phóng xạ gắn kết với các chất tham gia vào quá trình chuyển hóa của tế bào. Dược chất phóng xạ dùng cho ghi hình được sử

dụng rộng rãi là ^{18}F -FDG. PET/CT có khả năng phát hiện tổn thương và các biến đổi bất thường trong cơ thể ở những giai đoạn sớm - mức độ phân tử - đặc biệt là sự hình thành, phát triển và di căn của các khối u. PET/CT góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị ung thư; đặc biệt là đánh giá đáp ứng của bệnh sau mỗi đợt điều trị, giúp các nhà XT lựa chọn các thể tích cần tia một cách tối ưu đảm bảo hiệu quả điều trị cao nhất [35].

So với CT Scanner, PET/CT có giá trị hơn trong đánh giá giai đoạn u [36]. Trong khi đó, MRI ưu thế hơn PET/CT trong xác định giai đoạn u [37]. PET/CT có giá trị cao trong đánh giá di căn hạch cổ, có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn khi đánh giá di căn hạch cổ so với MRI, tuy nhiên độ chính xác của PET/CT tùy thuộc vào vị trí hạch. PET/CT đặc biệt có giá trị trong chẩn đoán di căn hạch cổ thấp, nhưng hạn chế trong chẩn đoán di căn hạch sau hầu so với MRI [38],[39]. PET/CT còn rất có giá trị trong việc phát hiện các ổ tái phát, di căn rất nhỏ ngay cả khi các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác chưa phát hiện được. Điều trị và tiên lượng thay đổi rất nhiều phụ thuộc vào việc có hay không di căn xa, PET và PET/CT có một vai trò không thể thay thế được trong quản lý BN UTMH sau điều trị [40].



Hình 1.6. Hình ảnh PET/CT đánh giá trước và sau điều trị

A, Tổn thương trước điều trị. B, Sau điều trị 9 tháng

(Nguồn: Mohandas) [37]

1.3.2.5. Xét nghiệm tế bào học

Đây là xét nghiệm đơn giản dễ làm và có thể thực hiện được ở cả hai vị trí khối u VMH và hạch cổ. Chẩn đoán tế bào học chỉ có tác dụng giúp định hướng chẩn đoán không có vai trò quyết định trong chẩn đoán. Nó có vai trò nhất định trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư, có thể thực hiện ở tuyến y tế cơ sở.

1.3.2.6. Mô bệnh học

Phân loại quốc tế đầu tiên của tổ chức y tế thế giới (WHO) từ năm 1978 chia mô bệnh học UTMH làm 3 thể chính: ung thư biểu mô tế bào vảy (WHO I), ung thư biểu mô không sừng hóa (WHO II) và ung thư biểu mô không biệt hóa (WHO III). Đến năm 1991, WHO đã sửa đổi, phân loại thành loại sừng hoá và không sừng hoá. Loại không sừng hoá được chia tiếp thành biệt hoá và không biệt hoá. Đến năm 2005, phân loại được cập nhật và sửa đổi lần cuối cho đến nay. Phân loại này vẫn bao gồm ung thư biểu mô không biệt hóa và biệt hóa nhưng thêm vào một loại hiếm gặp hơn là ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy (basaloid squamous cell carcinoma) [41],[42].

Phân loại của WHO 2005 bao gồm cả các kỹ thuật hóa mô miễn dịch và kỹ thuật lai tại chỗ (ISH) để chẩn đoán UTMH và phân biệt với u lympho ác tính nguyên phát tại VMH. Cytokeratins là các protein có trong bào tương của các tế bào biểu mô. Các tế bào ung thư biểu mô vòm họng có thể phát hiện được bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với kháng thể kháng Cytokeratin, 100% dương tính với thể ung thư biểu mô không biệt hóa. Các Cytokeratin có giá trị trong việc phân biệt UTMH với u lympho ác tính.

Mối liên quan của UTMH với EBV tàng nhiễm gợi mở ra hướng phát hiện EBV trong mô u. Các đoạn môi EBER- ISH giúp phát hiện các tổn thương biểu mô phản ứng với các tổ chức u. EBER-ISH luôn dương tính trong các trường hợp UTMH không sừng hóa, ít dương tính trong các trường hợp ung thư biểu mô vảy sừng hóa [43]. Vì thế, trong chẩn đoán mô

bệnh học UTVMH, EBER-ISH giúp phân biệt phản ứng hay viêm không điển hình (âm tính) với UTVMH xâm lấn hay tại chỗ (dương tính) trong các trường hợp chẩn đoán khó. Trong các trường hợp di căn của UCNT, khi tổn thương nguyên phát chưa phát hiện được, EBER-ISH dương tính góp phần vào chẩn đoán khả năng nguyên phát từ khối u vòm [42].

1.3.3. Chẩn đoán giai đoạn

Từ trước đến nay có khoảng 20 hệ thống xếp giai đoạn khác nhau đối với UTVMH, trong đó được sử dụng nhiều nhất là hệ thống của Ho và UICC/AJCC. Phiên bản phân loại luôn được cập nhật có liên quan đến các tiến bộ về kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh. Phân loại lần thứ 6 đã được sử dụng rộng rãi từ khi ra đời năm 2002, và hiện nay đang được sử dụng là phân loại lần thứ 7 (2010). So với phân loại năm 2002, phân loại 2010 có một số thay đổi. Dựa trên số liệu các nghiên cứu cho thấy, các trường hợp UTVMH xâm lấn đến hốc mũi hay họng miệng (T2 theo phân loại lần thứ 6) mà không có xâm lấn khoảng cận hầu có tiên lượng tương tự với các trường hợp giai đoạn T1. Vì vậy, giai đoạn II trong phân loại 2010 tương đương với IIB trong phân loại 2002. Điểm tiếp theo, xâm lấn khoang cơ nhai bao gồm có cơ chân bướm trong và ngoài có tiên lượng tương tự với giai đoạn T4 [44],[45].

Phân loại TNM và giai đoạn theo UICC/AJCC 2010

Phân loại TNM [46]

* *U nguyên phát (T)*

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

T0: Không có u nguyên phát.

Tis: Ung thư tại chỗ.

T1: U nằm trong giới hạn vòm và/hoặc u lan đến phần mềm họng miệng và/hoặc hốc mũi nhưng chưa lan tới khoảng cận hầu

T2: U xâm lấn khoảng cận hầu

T3: U xâm lấn các cấu trúc xương và/hoặc các xoang cạnh mũi.

T4: U xâm lấn nội sọ kèm theo có hay không xâm lấn các dây thần kinh sọ não, hạ họng, hốc mắt hoặc kèm theo xâm lấn vào hố thái dương/khoang cơ nhai

* *Hạch vùng (N)*:

N0: Không có di căn hạch vùng.

Nx: Không đánh giá được hạch vùng.

N1: Di căn hạch cổ một bên đường kính ≤ 6 cm trên hố thượng đòn, và/hoặc hạch sau hầu cùng bên hay cả hai bên có đường kính ≤ 6 cm.

N2: Di căn hạch cổ cả hai bên đường kính ≤ 6 cm trên hố thượng đòn.

N3: Di căn hạch cổ > 6 cm (N3a) và/hoặc có hạch thượng đòn (N3b).

* *Di căn xa (M)*:

Mx: Không đánh giá được di căn.

M0: Không có di căn xa.

M1: Di căn xa.

Phân loại giai đoạn

0	Tis N0 M0
I	T1N0M0
II	T2N0M0; T1-2N1M0
III	T1-2N2M0 và T3N0-1M0
IVa	T4, bất kỳ N, M0
IVb	bất kỳ T, N3, M0.
IVc	bất kỳ T, bất kỳ N, M1

1.4. Điều trị

1.4.1. Sơ lược lịch sử điều trị ung thư vòm mũi họng

- Trong thế kỷ XIX và đầu thế kỷ XX, UTMH chủ yếu được điều trị bằng Radium và tia X. Từ năm 1918, Radium bắt đầu được sử dụng ở Mỹ và tiếp theo là Hong Kong. Tuy nhiên phương pháp này có tỷ lệ tái phát cao và nhiều biến chứng.

- Những năm 1920-1950, các máy điều trị tia X sâu ra đời và được áp dụng vào điều trị UTVMH, tránh được nhiều nhược điểm của Radium.

- Giai đoạn 1951-1970: Radium được thay thế bằng xạ trị từ xa dùng nguồn Cobal 60 và các máy xạ trị gia tốc. Xạ trị áp sát với các nguồn xạ khác nhau như Iridium 192, vàng phóng xạ 198 cũng được phối hợp với xạ trị từ ngoài.

- Giai đoạn từ 1970 đến nay:

+ Đây là giai đoạn của sự kết hợp giữa kỹ thuật vi tính và các phương pháp chẩn đoán hiện đại (CT Scan, MRI, SPECT, PET...) ứng dụng vào các máy xạ trị gia tốc thế hệ mới có sử dụng các chùm photon năng lượng cao kết hợp các tia bức xạ dạng hạt với nhiều mức năng lượng khác nhau [25], .

+ Kỹ thuật xạ trị cũng liên tục được đổi mới và ứng dụng vào điều trị UTVMH. Từ những năm 1990, xạ trị theo không gian 2 chiều (2D) được áp dụng đầu tiên tại Hong Kong. Với kỹ thuật này, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng cho tất cả các giai đoạn u là 80%, sống thêm toàn bộ cho giai đoạn I, II là 85%, 55% cho giai đoạn III,IV. Tiếp sau đó là các kỹ thuật hiện đại hơn như xạ trị theo không gian 3 chiều (xạ 3D) và đặc biệt là xạ trị điều biến liều (IMRT) được triển khai từ những năm 2000 đã góp phần nâng cao hiệu quả điều trị, kiểm soát tốt tại chỗ, bên cạnh đó giảm đáng kể các tác dụng không mong muốn của xạ trị cho tổ chức lành. Với các kỹ thuật này, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng cho tất cả các giai đoạn tăng lên từ 80% đến 90% [47].

+ Tuy nhiên, khi bệnh ở giai đoạn tiến triển thì xạ trị đơn thuần còn nhiều hạn chế. Từ những năm 1970, hóa trị đã được chứng minh có vai trò trong điều trị UTVMH giai đoạn tiến triển. Một trong các tác nhân được nhiều nghiên cứu thực nghiệm chứng minh có vai trò phối hợp với xạ trị là Cisplatin. Đầu những năm 1990, Cisplatin chính thức được áp dụng rộng rãi phối hợp với xạ trị với nhiều kiểu cách khác nhau như hóa trị hỗ trợ trước, hóa xạ đồng thời có hay không có hỗ trợ. Phân tích tổng hợp của nhiều nghiên

cứu lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy phối hợp hóa xạ đồng thời với Cisplatin làm giảm đáng kể tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng cũng như di căn xa. Sự phối hợp này cũng cải thiện có ý nghĩa về sống thêm toàn bộ. Từ thử nghiệm quốc tế 0099 (Intergroup 0099) tại Mỹ, hóa xạ đồng thời được coi là một phương thức điều trị chuẩn cho UTVMH tiến triển tại chỗ, tại vùng [47],[48],[49].

- Tại Việt Nam, từ những năm 1990, đã có các nghiên cứu về xạ trị UTVMH như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hữu Thọ (1995), Phạm Thụy Liên (1993), Bùi Công Toàn (1995), Ngô Thanh Tùng (2001)... Những năm gần đây là các nghiên cứu ứng dụng hóa xạ kết hợp với nhiều hình thức khác nhau như nghiên cứu của Đỗ Anh Tú (2003), Phùng Thị Huyền (2006), Lê Chính Đại (2007), Trần Hùng (2009), Bùi Vinh Quang (2012), Đặng Huy Quốc Thịnh (2012)... Các nghiên cứu kết hợp hóa xạ này chủ yếu thực hiện trên các bệnh nhân UTVMH giai đoạn tiến triển (III-IVB).

1.4.2. Xạ trị

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

Xạ trị triệu chứng chỉ định cho UTVMH ở giai đoạn muộn, không còn khả năng chữa khỏi, ví dụ như xạ giảm đau do di căn xương, do chèn ép hoặc xạ cầm máu..., giúp cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh trong quãng thời gian cuối.

1.4.2.1. Các phương pháp xạ trị

Có 2 phương pháp XT được áp dụng là XT ngoài (External Beam Radiotherapy) bằng nguồn photon của Cobalt-60 hoặc tia X từ máy gia tốc và XT trong (Brachytherapy) bằng các nguồn có hoạt tính phóng xạ như Radium, Cesium, hạt vàng, Iridium.

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

* *Máy xạ trị Cobalt:* Là loại thiết bị dùng nguồn phóng xạ nhân tạo Cobalt 60 phát ra tia gamma với hai mức năng lượng là 1,17 và 1,33 MeV. Nguồn có thời gian bán huỷ là 5,27 năm. Máy sử dụng nguồn phóng xạ rất nguy hiểm với môi trường nếu không được bảo vệ tốt. Hơn nữa, cường độ chùm tia thay đổi và phải thay nguồn thường xuyên nên máy xạ trị Cobalt hiện gần như không được sử dụng.

* *Máy xạ trị gia tốc:* Máy gia tốc là thiết bị làm tăng tốc chùm hạt (điện tử, proton, alpha...) đến một giá trị năng lượng nào đó theo yêu cầu đặt ra. Trong thực tế lâm sàng, người ta sử dụng các máy gia tốc điều trị với 2 loại bức xạ. Chùm Electron và chùm Photon. Các chùm Electron có 6 mức năng lượng khác nhau (ví dụ 5,6,8,10,12,14MeV). Chùm Photon có 2 mức năng lượng (ví dụ 6,15MV). Máy gia tốc có ưu điểm là bảo đảm liều chiếu ổn định, hạn chế thời gian XT và có thể điều trị các loại u ở các vị trí khác nhau từ các u nông trên mặt da đến các u sâu trong cơ thể.

Tùy theo vị trí tổn thương mà trong quá trình lập kế hoạch điều trị có thể lựa chọn loại tia và mức năng lượng thích hợp nhằm hạn chế tới mức thấp nhất các tác dụng phụ và nâng cao tối đa hiệu quả tiêu diệt khối u của tia bức xạ. Cùng với việc đóng góp của hệ thống mô phỏng, hệ thống lập kế hoạch điều trị theo không gian 3 chiều, độ chính xác của các trường chiếu xạ được tăng lên, liều lượng tại u được phân bố 1 cách tối ưu qua đó kết quả điều trị được nâng cao [29],[50].

***Xạ trị trong (Brachytherapy):** Sử dụng nguồn xạ như Radium, Cesium, Iridium áp sát hoặc cắm trực tiếp vào tổn thương. Trong UTVMH, xạ áp sát điều trị các tổn thương tại vòm, phối hợp với XT ngoài trong các trường hợp tái phát tại chỗ. Xạ trị trong có vai trò quan trọng trong việc phối hợp với XT ngoài vào để điều trị UTVMH. Kỹ thuật này đặc biệt cần thiết khi điều trị các khối u có mô bệnh học thuộc loại kém nhạy cảm với XT (cần phải có liều xạ lớn mới đảm bảo tiêu diệt hết tế bào ung thư) hoặc với những UTVMH còn lại hay tái phát sau điều trị. Thường sau khi xạ ngoài 60 Gy sẽ chỉ định nâng liều vào u vòm bằng xạ trị trong, có thể nâng thêm liều 15-20 Gy. Tuy nhiên, tất cả các trường hợp dùng nguồn Radium đều ảnh hưởng lớn đến mức độ nhiễm xạ ở nhân viên y tế nên hiện nay phương pháp này không còn sử dụng nữa. Thay thế vào đó người ta đã chế tạo và sử dụng máy XT nạp nguồn sau với xuất liều cao (High Dose Rate – HDR) kết hợp sử dụng các nguồn xạ mềm như Coban 60, Iridium 192... do vậy rút ngắn được thời gian điều trị cho BN và chất lượng XT đã được nâng lên [23],[50].

1.4.2.2. Các kỹ thuật xạ trị

Trong rất nhiều thập kỷ, các kỹ thuật được sử dụng trong UTVMH là xạ trị 2D và sau này là 3D. Cả hai kỹ thuật đều sử dụng hai trường chiếu bên có bổ sung hay không trường chiếu thẳng mũi. Tỷ lệ kiểm soát bệnh của 2 kỹ thuật là chấp nhận được. Tuy nhiên XT cho UTVMH là một thách thức vì cấu trúc giải phẫu bao quanh VMH là các tổ chức nhạy cảm với XT như thân não, tủy sống, trục dưới đồi, tuyến yên, thùy thái dương, mắt, tai giữa và tai trong, tuyến nước bọt. Với trường chiếu 2 bên quy ước, việc bảo vệ các tổ chức lành lân cận nhạy cảm với XT trong khi xạ liều cao là rất khó. Các tổ chức quan trọng như thân não, ổ mắt, cột sống được an toàn với việc che chắn đủ trong khi các tổ chức ít quan trọng hơn như tuyến nước bọt, vùng tai sẽ bị tổn thương trong quá trình xạ. Đối với các BN giai đoạn sớm, vì họ có cơ hội sống thêm dài nên độc tính

của XT ở các cơ quan này sẽ ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của họ. Tuy nhiên, với các BN có tổn thương lan tràn vào nền sọ, hoặc xâm lấn thần kinh sọ não, thách thức lại nằm ở việc đạt được đủ liều triệt căn vào u mà không làm quá liều vào các tổ chức quan trọng xung quanh. Hạn chế của kỹ thuật xạ 2D được khắc phục bằng kỹ thuật xạ 3D và kỹ thuật xạ điều biến liều IMRT. IMRT là một tiến bộ của kỹ thuật xạ 3D, xạ điều biến theo hình dạng khối u với liều cao vào u và liều thấp vào tổ chức lành [51],[52].

***Xạ trị 3D:** Việc lập kế hoạch XT được thực hiện bằng hệ thống lập kế hoạch theo không gian 3 chiều. Hệ thống lập kế hoạch theo 3D là một tiến bộ trong tính toán phân bố tối ưu liều lượng và cải thiện cho các mô lành liên quan. Kỹ thuật XT 3D cho biết các thông tin rõ ràng về tổng liều điều trị, liều lượng mỗi buổi chiếu, liều lượng tại các tổ chức nguy cấp (thần kinh thị giác, thân não, tuỷ sống hay các thụ thể dương...) và sự khác nhau về liều lượng trên từng vùng thể tích trong điều trị UTMH, góp phần cải thiện và nâng cao chất lượng điều trị.

Các kỹ thuật chụp xạ kỹ thuật số tái tạo hình ảnh được sử dụng để lựa chọn các hướng chùm tia thích hợp và để tính toán các khối che chắn (hoặc điều chỉnh hình dạng chùm tia bằng hệ thống ống chỉnh trục nhiều lá (Multi leaf collimators- MLC). Người ta có thể sử dụng máy tính để xác định các hướng của chùm tia một cách tối ưu để đáp ứng yêu cầu của bất kỳ kế hoạch XT nào (từ liều lượng vào khối u, sự đồng đều liều lượng bên trong thể tích u, liều lượng cực đại đối với các tế bào và tổ chức nguy cấp...) thậm chí trong không gian 3D, các chùm tia không cùng trên một mặt phẳng.

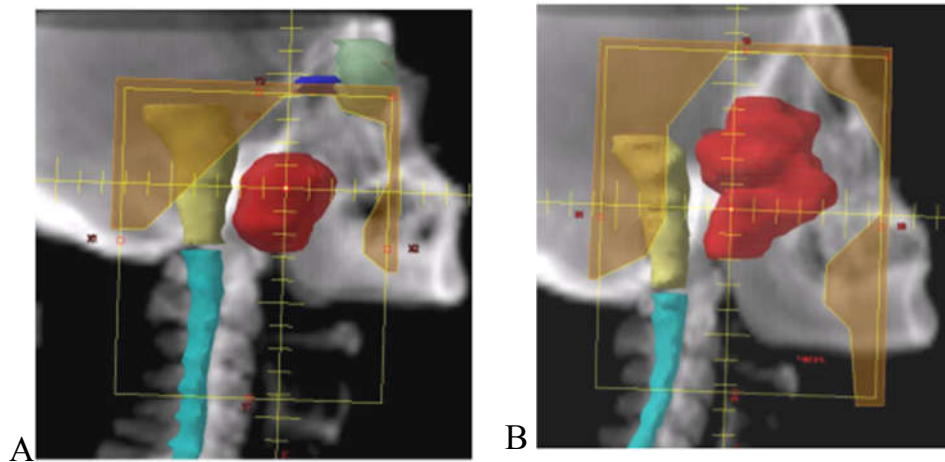
So với kỹ thuật 2D, lập kế hoạch XT bằng 3D được chứng minh liều che phủ khối u hiệu quả hơn trong khi làm giảm tổn thương tổ chức lành. Xạ trị 3D làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, và giảm tỷ lệ biến chứng muộn trong UTMH, tăng chất lượng cuộc sống cho BN một cách có ý nghĩa sau điều trị

như cải thiện các triệu chứng đau, chán ăn, khô miệng, các tác dụng phụ trên răng, miệng...[53],[54],[55],[56]. Đây cũng là kỹ thuật được sử dụng trong nghiên cứu.

Kỹ thuật xạ [50]: Thường sử dụng kỹ thuật 3 trường chiếu với hai trường bên đối xứng song song bao trùm toàn bộ u vòm và hạch cổ cao, một trường chiếu thẳng cổ thấp.

* Giai đoạn I:

- Giới hạn trường chiếu bên vào vòm và hạch cổ cao: Phía trên bao hết hố yên và xoang bướm, phía trước trước cửa mũi sau 2 cm, phía sau bao hết các gai sừng, phía dưới ngang rãnh chữ V của sụn giáp. Che chì thân não, thần kinh thị giác, tủy sống, thanh quản, võng mạc, miệng. Với tổn thương xâm lấn ra phía trước, giới hạn trước cách khối u 2 cm.



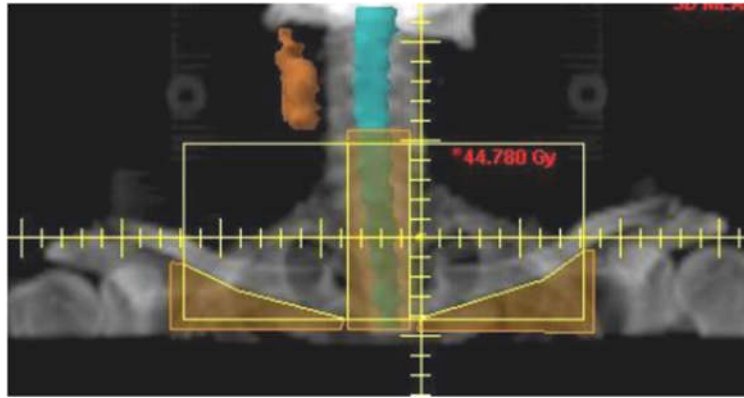
Hình 1.7. Trường chiếu u vòm

A. Trường chiếu bên: u T1, T2

B. Trường chiếu bên: u T3, T4

(Nguồn: Đặng Huy Quốc Thịnh) [48]

- Giới hạn của trường cổ thấp: Phía trên là giới hạn dưới của trường chiếu phía trên (u vòm và hạch cổ cao), hai bên bao hết hố thượng đòn, phía dưới cách bờ dưới đầu trong xương đòn 1cm, che chì suốt dọc đường giữa tránh tủy đối với N0. Đối với N1-3, chỉ che chì trước thanh quản hoặc nơi tiếp giáp giữa hai trường chiếu, che chì hai đỉnh phổi.



Hình 1.8. Trường chiếu thẳng cổ thấp

(Nguồn: Đặng Huy Quốc Thịnh) [48]

- Thể tích xạ trị bao gồm:

+ Toàn bộ vòm, toàn bộ xoang bướm và đáy xương chẩm, xoang hang, đáy sọ, bao quanh lỗ bầu dục, 1/2 sau hốc mũi, xoang sàng sau, 1/3 sau của hốc mắt, 1/3 sau xoang hàm, hố nhai, thành sau, bên họng tới hố giữa Amidan, hạch sau hầu.

+ Hạch cổ hai bên: Bao gồm hạch cảnh cao, cảnh giữa, cảnh dưới, cổ sau và hạch hố thượng đòn.

* Giai đoạn II: Thu nhỏ trường chiếu tránh tủy sau 40-46 Gy (bao gồm 3 trường chiếu như trên), xạ trị đến đủ liều.

- Trường chiếu bên: Thu giới hạn sau về vị trí giữa các thân đốt sống, xạ bổ sung và chuỗi hạch cổ sau bằng chùm tia electron.

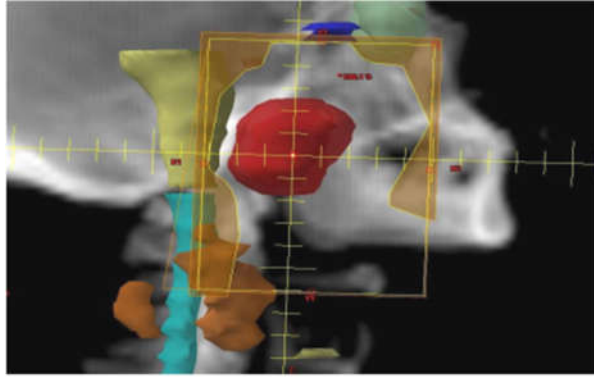
- Trường cổ thấp: Tiếp tục xạ trị nhóm hạch cổ thấp. Đối với N1-3, sau khi xạ trị 40-46Gy phải che chì dọc suốt cột sống cổ để bảo vệ tủy sống cổ.

* Phân liều xạ: 2 Gy/ngày x 5 ngày/tuần cho khối u, hạch vùng (trong cả 3 giai đoạn)

* Tổng liều xạ trị tại u và hạch nguyên phát:

+ Đối với tổn thương T1, T2 tổng liều 66-70Gy. Với tổn thương T3, T4 tổng liều cao hơn có thể tới 75 Gy

+ Liều hạch cổ: Dự phòng hạch toàn cổ với giai đoạn N0: 50Gy; Nâng liều triệt căn cho hạch di căn từ N1-3: 64-75Gy.



Hình 1.9. Trường chiếu bên thu nhỏ tránh tủy

(Nguồn: Đặng Huy Quốc Thịnh) [48]

Quy trình xạ trị [50]

- Tiến hành làm thiết bị cố định đầu - cổ BN bằng mặt nạ nhiệt.
- Chụp CT mô phỏng.
- Chuyển số liệu sang hệ thống lập kế hoạch điều trị: xác định các thể tích cần tia, các tổ chức lành xung quanh, các cơ quan nhạy cảm cần bảo vệ.

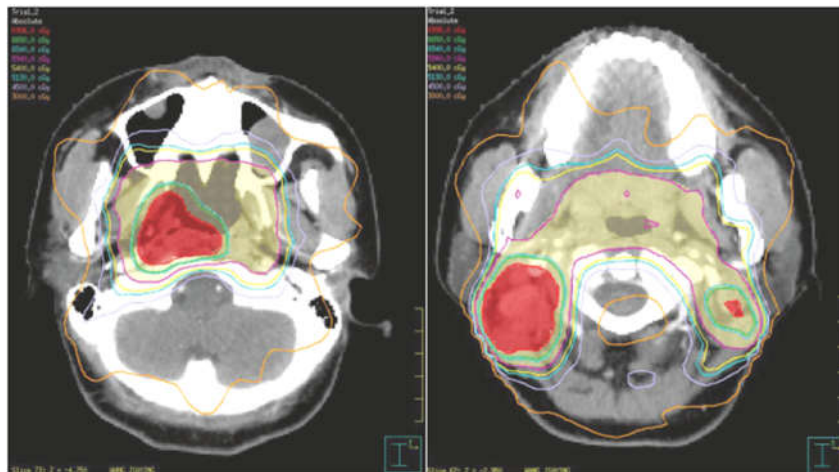
+ Xác định các thể tích xạ trị:

- GTV: gồm GTV-T (thể tích khối u thô) và GTV-N (thể tích hạch thấy được trên đại thể - hạch từ 1cm trở lên hoặc có hoại tử trung tâm)
- CTV70 = GTV+0,5cm
- CTV59,4 = GTV +1cm + vùng nguy cơ xâm lấn, di căn cao dưới lâm sàng.
- CTV54 = vùng hạch cổ nguy cơ di căn thấp.
- PTV70 = CTV70+0,5cm
- PTV59,4 = CTV59,4+0,5cm
- PTV54 = CTV54+0,5cm

+ Liều xạ:

- PTV70 liều 70Gy, 33 phân liều

- PTV59,4 liều 59,4, 33 phân liều
 - PTV54 liều 54, 33 phân liều
 - Ít nhất 95% PTV nhận liều 70Gy, không quá 20% PTV70 nhận ≥ 77 Gy, không quá 5% PTV nhận $\geq 80,5$ Gy.
 - Không quá 1% mỗi PTV nhận $\leq 93\%$ liều quy định.
- + Giới hạn liều ở một số cơ quan liền kề:
- Thân não: liều tối đa 54Gy, không quá 1% nhận quá 60Gy
 - Tủy sống: liều tối đa 45Gy không quá 1% nhận quá 50Gy
 - Thần kinh thị giác, giao thoa thị giác: liều tối đa 50Gy
 - Xương hàm, khớp thái dương hàm: liều tối đa 70Gy, không quá 1% vượt 75Gy.
 - Khí quản: liều tối đa 66Gy
 - Tuyến mang tai: liều trung bình <26Gy cho mỗi tuyến, <20Gy cho cả 2 tuyến.
- Lựa chọn kế hoạch điều trị tối ưu và chuyển kế hoạch sang phòng điều khiển.
- Tiến hành xạ trị theo kế hoạch.



Hình 1.10. Thể tích điều trị và sự phân bố liều lượng xạ trị trường chiếu vòm và hạch cổ bệnh nhân UTVMH

(Nguồn: Lu 2010) [28]

****Xạ trị điều biến liều (IMRT)***

Vào những năm 1990 kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT- Intensity Modulated Radiation Therapy -IMRT) ra đời dựa trên 3 kỹ thuật:

- + Chế tạo các khối che chắn
- + Máy tính điều khiển tự động hệ Collimator nhiều lá MLC (Multileaf Collimator)
- + Kỹ thuật điều biến liều lượng (Peacock system) bằng hệ Collimator nhiều cửa (Multivane Intensity Modulating Collimator) (MIMiC).

Chương trình máy tính 3D lập kế hoạch điều trị được sử dụng cho hai kỹ thuật đầu. Còn kỹ thuật lập kế hoạch nghịch đảo được sử dụng cho kỹ thuật thứ 3.

IMRT là một phương thức XT tiên tiến với độ chính xác cao khi sử dụng máy tính điều khiển máy gia tốc để cung cấp liều xạ chính xác tới khối u hoặc một vùng cụ thể của khối u. IMRT gồm nhiều chùm tia rất nhỏ tới khối u từ nhiều hướng. Trong thời gian điều trị, cường độ tia của mỗi chùm tia được điều chỉnh, và hình dạng của chùm tia thay đổi hàng trăm lần mỗi lần điều trị. IMRT cho phép cung cấp liều xạ thích hợp và chính xác hơn theo hình dạng 3D của khối u bằng cách điều chỉnh cường độ của chùm tia theo từng thể tích nhỏ của khối u. IMRT cũng cho phép cung cấp liều xạ với độ tập trung cao tới những vùng bên trong khối u trong khi giảm tới mức nhỏ nhất liều tới những tổ chức lành xung quanh. Kỹ thuật IMRT có khả năng tạo ra sự chênh lệch về liều lượng ngay trên một trường chiếu để tạo ra sự phân bố liều lượng theo hình thái khối u và giảm thiểu liều lượng đối với tổ chức lành liền kề. Kết quả là liều lượng XT uốn cong xung quanh những mô lành quan trọng mà kỹ thuật khác không thể thực hiện được. Chính vì vậy, IMRT cho phép bao phủ thể tích điều trị và bảo vệ tổ chức phần mềm bình thường tốt hơn.

IMRT hiện tại là một mũi nhọn và là điều trị chuẩn cho UTMVH. Với việc phân bố liều tập trung cao tại vùng khối u và hạn chế liều vào những cấu trúc mô bình thường quan trọng, khả năng kiểm soát tốt tại chỗ, tại vùng có thể đạt được ở hầu hết các trung tâm lớn. Các thử nghiệm hiện tại tiếp tục khẳng định vai trò của IMRT trong việc cải thiện chất lượng cuộc sống và tăng thời gian sống thêm cho BN UTMVH [57],[58],[59].

*** Một số kỹ thuật xạ trị khác**

- Xạ phân liều biến đổi: là phương pháp nhằm đạt được liều cao theo từng mức độ (theo bậc) đồng thời tạo khả năng hồi phục cho các mô lành. Một số trung tâm đã thực hiện phân bố liều lượng theo cách phân liều 1,6 Gy, 2 lần/ngày và nghỉ 2 tuần giữa các đợt. Việc phân liều 2 lần/ngày đã cải thiện đáng kể tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ sống thêm [50].

- Xạ trị dưới hướng dẫn của hình ảnh (IGRT- Image-guided Radiation Therapy) đáp ứng cho nhiều khối u có thể cử động và xô dịch trong quá trình xạ trị. IGRT ứng dụng công nghệ mới về kiểm soát hình ảnh xuất hiện, sử dụng thiết bị ghi nhận trực tiếp những di động của hình ảnh gọi là Cone Beam CT hay VMAT (Volumetric-Modulated Arc Therapy) - xạ trị cung quay, điều biến theo thể tích hay Rapid Arc: sử dụng phương pháp phát chùm tia liên tục khi quay thân máy qua một hay nhiều cung; trong khi quay rất nhiều các thông số kỹ thuật được điều chỉnh và thay đổi hệ MLC chuyển động, tạo hình dạng chùm tia [50].

1.4.3. Hóa trị

Kiểm soát khối u nguyên phát và phòng di căn xa là các mục đích chính trong điều trị UTMVH. Với việc áp dụng các kỹ thuật XT hiện nay, việc kiểm soát tại chỗ hoàn toàn có thể thực hiện được với kết quả khả quan thì vấn đề di căn xa trở thành nguyên nhân thất bại chính trong điều trị UTMVH [60]. Để tăng hiệu quả kiểm soát tại chỗ, tại vùng và loại trừ vi di căn xa, hóa trị

(HT) đã được kết hợp với XT trong phác đồ điều trị UTMVH. Việc tính thời điểm tối ưu để phối hợp hai phương thức này là yếu tố quan trọng cho thành công của điều trị. Hiện có các cách thức phối hợp hóa xạ trị như sau.

1.4.3.1. Hóa trị bổ trợ trước

Thuận lợi của hóa trị bổ trợ trước (HTBTT) là làm giảm xâm lấn và vi di căn nên làm tăng khả năng triệt căn, tăng khả năng dung nạp và đáp ứng với HT của BN không còn khả năng điều trị, thử nghiệm về sự nhạy cảm của HT bằng cách đánh giá đáp ứng lâm sàng. Bất lợi của HTBTT là làm chậm lại thời gian điều trị triệt để tại vùng, tạo điều kiện thuận lợi cho sự kháng lại XT của tế bào ung thư, tăng sự tái sinh của tế bào ung thư, về mặt lý thuyết, điều này làm giảm hiệu quả của XT tiếp sau [60].

Theo một số nghiên cứu, mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) trong tất cả các thử nghiệm về HTBTT, các số liệu lâm sàng khẳng định kết quả của HTBTT đối với thời gian sống thêm không bệnh (STKB), hiệu quả của HTBTT đạt được ở cả kiểm soát tại chỗ và di căn xa. Việc xác định liều lượng là một vấn đề quan trọng vì tác dụng phụ nặng xảy ra sẽ làm ảnh hưởng tới liều lượng XT sau đó [61].

1.4.3.2. Hóa xạ trị đồng thời

Đột phá lớn trong điều trị UTMVH có được từ năm 1998 với công bố của nghiên cứu Intergroup 0099 [6]. Thử nghiệm pha III này sử dụng cả HXĐT và HTBT. Tỷ lệ 3 năm STKB đạt 69% ở nhóm có kết hợp HT và 24% ở nhóm XT đơn thuần; 3 năm STTB là 78% so với 47% ở nhóm xạ đơn thuần. Những kết quả 5 năm sau đó cũng khẳng định vai trò của HXĐT. Sự cải thiện rõ ràng về STKB và STTB dẫn tới việc chấp nhận HXĐT như là một phương thức điều trị chuẩn cho UTMVH giai đoạn tiến triển tại Mỹ.

Một số nghiên cứu về sau từ châu Á (Hong Kong, Đài Loan, Trung Quốc và Singapore) đã khẳng định và/hoặc cho thấy hiệu quả về sống thêm của HXĐT (có hay không HTBT) ở BN UTMH giai đoạn tiến triển ở các vùng dịch tễ khác nhau [7],[10],[13],[62].

Một tổng hợp của Langendijk (2004) từ 10 thử nghiệm điều trị UTMH bằng XT quy ước hoặc hóa xạ kết hợp. Trong đó, có 4 thử nghiệm điều trị HTBT, 3 HXĐT (có hoặc không HTBT), 2 HTBT. Kết quả: Hazard Ratio (HR) gộp cho sự kiện tử vong là 0,82, với hiệu quả về STTB có ý nghĩa ở nhóm BN HXĐT, với HR cho tử vong là 0,48 và STTB 5 năm là 20% [63].

Các nghiên cứu sau đó đã chứng minh hiệu quả về việc giảm tỷ lệ tái phát bệnh tại chỗ, tại vùng và di căn xa ở nhóm HTBT, nhưng kết quả STTB không được cải thiện. Các kết luận này, kết hợp với kết quả từ phân tích tổng hợp của Baujat và thử nghiệm của Singapore đã thiết lập nên một hướng dẫn HXĐT là phương pháp điều trị chuẩn cho các giai đoạn III, IVA, IVB [7],[64].

Ở nhiều trung tâm, liều trình diễn hình của hóa trị dựa trên phác đồ của thử nghiệm Intergroup với liều cao Cisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$) cho 3 chu kỳ HXĐT và HTBT 3 chu kỳ với Cisplatin/5Fluorouracil. Phác đồ này làm tăng đáng kể các độc tính cấp và mạn, và sự tuân thủ phác đồ của BN thường rất khó đạt được. Theo thử nghiệm 0099, chỉ có 63% BN kết thúc cả 3 chu kỳ HXĐT, 55% BN hoàn thiện 3 chu kỳ HTBT [6]. Chính vì vậy, Cisplatin liều thấp hàng tuần (Cisplatin $30\text{-}40\text{mg}/\text{m}^2$) đã được chấp nhận ở nhiều trung tâm, đặc biệt đối với các BN có điều kiện nuôi dưỡng và chăm sóc kém [65]. Hiệu quả và khả năng dung nạp của phác đồ với Cisplatin hàng tuần ($40\text{mg}/\text{m}^2$) đã được tác giả Chan chứng minh trong thử nghiệm pha III so sánh HXĐT và XT. 78% BN điều trị bằng HXĐT hoàn thành ít nhất là 4 chu kỳ Cisplatin và kết quả cho thấy STTB cải thiện rõ ràng, ngay cả khi hiệu chỉnh theo tuổi và giai đoạn [10].

1.4.3.3. Hóa trị bổ trợ (HTBT)

Hóa trị bổ trợ không trì hoãn hoặc can thiệp vào quá trình điều trị tại chỗ, nhưng thường kém dung nạp sau điều trị tấn công. Sự tuân thủ đầy đủ các chu kỳ HTBT là rất khó khăn. Ở các trường hợp HTBTT, 87-100% BN được nhận đủ các chu kỳ HT, 44-93% BN HXĐT nhận được đủ các chu kỳ, và chỉ có 14-55% BN hoàn thành đủ liệu trình HTBT. Ngoài ra, còn có thêm các số liệu để chứng minh hiệu quả về sống thêm của HXĐT mà không có HTBT. Và như vậy, HTBT được nhiều trung tâm xem xét loại bỏ khỏi phác đồ HXĐT [10],[66].

Tuy nhiên, nghiên cứu MAC-NPC Collaborative Group (2015) cung cấp nhiều dữ liệu hơn để lựa chọn phương pháp điều trị tốt nhất. Kết quả cho thấy HXĐT+HTBT có xu hướng cho kết quả tốt hơn về STTB, tỷ lệ không di căn xa và tăng tỷ lệ không tái phát tại chỗ tại vùng có ý nghĩa so với HXĐT đơn thuần. Khả năng xếp thứ tự về phương pháp có hiệu quả nhất về STTB là HXĐT+HTBT (84%) so với chỉ có 3% HXĐT đơn thuần. Về tỷ lệ không di căn xa, phương pháp có hiệu quả nhất là HTBTT (83%) tiếp sau là HXĐT+HTBT (8%) so với 1% HXĐT đơn thuần [14].

Các tác giả cho rằng, việc loại bỏ HTBT cần phải được phù hợp nếu khả năng tác dụng phụ xảy ra là khá lớn và hiệu quả thu được không đáng kể. Mặc dù sự bổ sung này làm tăng nhiều tác dụng phụ cấp tính, nghiên cứu MAC-NPC2 cho thấy không có trường hợp nào tử vong do tác dụng phụ trong giai đoạn HTBT và XT đơn thuần cũng như HXĐT và XT đơn thuần [14].

1.4.3.4. Hóa trị bổ trợ trước tiếp theo sau là hóa xạ trị đồng thời:

Áp dụng cả hai phương pháp HTBTT và HXĐT đã cải thiện về thời gian STKB và STTB cho UTMH giai đoạn tiến triển, phương thức HTBTT tiếp theo là HXĐT được xem là cách thức hợp lý trong việc làm tăng hiệu quả của cả hai phương pháp.

Trên thực tế, cách thức này được tiến hành ở một vài thử nghiệm pha II và cho kết quả tốt [67],[68]. Tiếp sau là các thử nghiệm pha III như thử nghiệm tại Đài Loan (NCT00201396), so sánh HXĐT với HTBTT + HXĐT với kết quả cả hai nhóm tương tự nhau về kiểm soát bệnh lâu dài và thời sống thêm. Các tác giả cũng khuyến cáo, BN điều trị HTBTT nên được theo dõi sát hơn vì có xu hướng tái phát tại chỗ tại vùng nhiều hơn so với nhóm HXĐT [69]. Một số thử nghiệm pha III đang được tiến hành như của Hong Kong (NPC-0501-NCT00379262), Trung Quốc (NCT01245959), Singapore (NCT00997906). Các kết quả của các thử nghiệm trên sẽ cung cấp thêm các thông tin về thời điểm thích hợp của hóa trị và lựa chọn phác đồ tối ưu [70].

1.4.3.5. Các hướng dẫn quốc tế hiện tại

Cả hướng dẫn thực hành lâm sàng về ung thư của NCCN về ung thư đầu cổ (2015, phiên bản 1) và EHNS-ESMO-ESTRO đều khuyến cáo XT đơn thuần cho UTMH giai đoạn I và HXĐT cho các giai đoạn khác. Tuy nhiên có chút khác biệt về thời điểm dùng HT. NCCN hướng dẫn HXĐT + HTBT, HXĐT (phân loại 2B) và HTBTT + HXĐT (phân loại 3) cho giai đoạn II-IVB. Hướng dẫn của EHNS-ESMO-ESTRO cụ thể hơn chỉ định dựa trên giai đoạn: HXĐT đơn thuần cho giai đoạn II (phân loại 2B) ; HXĐT+/- HTBT cho giai đoạn III-IVB (phân loại 1A); và HTBTT + HXĐT cho giai đoạn IVA-B (phân loại 2B) [4],[5],[71].

Các hướng dẫn trên cơ bản không có sự khác biệt. Mặc dù có ít sự bất đồng về quan điểm kết hợp hóa trị với XT trong điều trị UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng, nhưng vẫn chưa có sự đồng thuận về việc lựa chọn phác đồ nào là tối ưu và làm thế nào để lựa chọn một cách khách quan phương án điều trị cho từng cá thể [71].

1.4.4. Điều trị đích

Dựa trên các đánh giá về bản chất sinh học phân tử của UTVMH, người ta phát triển các liệu pháp điều trị mới để tăng tỷ lệ sống thêm theo các hướng sau: tác động vào đích của con đường truyền tín hiệu và yếu tố tăng sinh mạch, điều hòa biểu hiện gen và liệu pháp miễn dịch trong ung thư.

1.4.4.1. Thụ thể phát triển biểu bì

Nghiên cứu cho thấy thụ thể phát triển biểu bì EGFR bộc lộ trên 85% ở các bệnh phẩm sinh thiết UTVMH. Bộc lộ quá mức EGFR cũng là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTVMH [72]. Các thử nghiệm tiền lâm sàng đã cho thấy hiệu quả kháng u của Cetuximab. Đặc biệt khi kết hợp Cetuximab với Cisplatin hoặc Paclitaxel, hiệu quả kết hợp độc tế bào của thuốc đã được chứng minh [73]. Hiệu quả của Cetuximab sau đó được đánh giá trên BN UTVMH tái phát sau hóa trị có platinum trong một thử nghiệm đa trung tâm pha II [74].

1.4.4.2. Yếu tố phát triển nội mô mạch máu

Nghiên cứu cho thấy có bộc lộ quá mức của VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) xuất hiện ở 60-90% BN UTVMH có liên quan với di căn hạch, di căn xa và giảm thời gian sống thêm [75],[76]. Một số nghiên cứu chứng minh vai trò đặc hiệu của của tăng sinh mạch trong việc phát triển UTVMH. Trong một số thử nghiệm lâm sàng, kháng tăng sinh mạch đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị UTVMH [77],[78].

1.4.4.3. Epstein-Barr Virus

Sự hiện diện của Epstein-Barr virus (EBV) trong hầu hết các ca UTVMH gợi ý các phương pháp nhắm vào đích EBV trong điều trị UTVMH. Bộc lộ kháng nguyên virus EBV ứng dụng trong điều trị cũng được rất nhiều tác giả nghiên cứu bao gồm phương pháp miễn dịch (điều trị bằng truyền tế bào T, vaccin chống EBV), kháng thể chống EBV, phương pháp di truyền ngoại gen và chống quá trình ly giải của virus [79],[80],[81].

Hai phương pháp khác nhau được ứng dụng để điều trị UTVMH đó là phương pháp miễn dịch bằng tế bào mựa (các tế bào miễn dịch được vận chuyển thụ động đến BN - adoptive immunotherapy) và phương pháp miễn dịch chủ động (một tác nhân gây miễn dịch được tiếp nhận để kích thích đáp ứng từ hệ thống miễn dịch của BN) [79].

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

Xạ trị kết hợp với HT là phương pháp điều trị chính cho UTVMH. Các thử nghiệm lâm sàng đã khẳng định kết quả vượt trội của hóa xạ kết hợp đặc biệt với giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng. Tuy nhiên, XT phạm vi rộng ở vùng đầu cổ, thường kéo dài từ nền sọ đến vùng trên đòn, ảnh hưởng rất lớn đến chức năng các cơ quan quan trọng của khu vực này kết hợp với bổ sung HT gây tăng đáng kể tỷ lệ các độc tính, làm giảm chất lượng cuộc sống của BN sau điều trị. Vì vậy, bên cạnh việc cải thiện về kết quả sống thêm thì đây cũng là một vấn đề rất đáng quan tâm của các nhà lâm sàng.

* **Phản ứng cấp và bán cấp:** Viêm tuyến nước bọt mang tai thường xảy ra trong 24 giờ đầu của xạ trị. Buồn nôn, nôn, mệt mỏi, chán ăn. Phản ứng da từ đỏ da đến viêm da bong vảy khô, viêm da xuất tiết, hoại tử da. Viêm niêm mạc miệng là độc tính thường gặp nhất, khởi đầu từ tuần lễ thứ 2-3 của xạ trị. Mất vị giác, đau họng, khó nuốt thường xảy ra sau tuần thứ 4 của XT. Giảm thính lực do nghẽn vòi nhĩ và viêm tai thanh dịch của tai giữa thường ít gặp [50],[82] .

* **Biến chứng muộn:** Phù nề mặt vùng dưới cằm có thể xuất hiện và kéo dài từ 3-8 tháng sau điều trị. Cảm giác kiến bò thoáng qua và tê như shock điện do xạ trị vùng tủy cổ gặp ở số ít BN, có thể tự mất đi sau 2-36 tuần. Hoại tử thùy thái dương với các triệu chứng mơ hồ (giảm trí nhớ, thay đổi tính cách, động kinh). Thần kinh ngoại vi đặc biệt là thần kinh sọ có thể bị liệt mà không có bằng chứng bệnh tái phát. Hệ thống đồi thị - tuyến yên bị

ảnh hưởng sẽ gây rối loạn về nội tiết trên các hormon tăng trưởng, sinh dục, tuyến giáp... Viêm tai giữa hoặc tai ngoài trường diễn sau XT, nặng có thể dẫn đến viêm màng não, điếc. Viêm giác mạc, đục thủy tinh thể, nhồi máu động mạch võng mạc. Mô mềm và xương sau XT liều cao có thể xơ hóa, nặng hơn sẽ hoại tử. Niêm mạc vùng XT (hốc mũi, vòm họng) bị teo gây giãn mao mạch, dễ xuất huyết mà không phải do tái phát. Loét vòm miệng do XT. Khô miệng do teo tuyến nước bọt, gây sâu, hỏng răng. Khớp thái dương hàm tổn thương gây khít hàm. Ung thư thứ hai, phổ biến là ung thư xương vùng tia và ung thư biểu mô tế bào vảy của vòm miệng và da [50],[82].

****Biến chứng kết hợp hóa, xạ trị:***

Ức chế tủy xương gây thiếu máu, hạ bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu. Các biến chứng ngoài hệ tạo huyết như độc tính trên tim, thận, thần kinh, nôn, rụng tóc, viêm niêm mạc, viêm tĩnh mạch do huyết khối. Đáng chú ý là khi kết hợp với hóa trị, tỷ lệ độc tính độ 3 cũng tăng đáng kể [50],[82]. Thử nghiệm quốc tế thông báo tỷ lệ độc tính độ 3 gặp ở 80% ở nhóm hóa xạ kết hợp so với 50% ở nhóm xạ đơn thuần. Độc tính độ 3 thường gặp nhất là viêm niêm mạc, hạ bạch cầu và buồn nôn với tỷ lệ lần lượt là 37,29 và 18% so với 28,1 và 7% ở nhóm xạ đơn thuần [6].

1.6. Đặc điểm và kết quả điều trị UTMH giai đoạn II

Các thử nghiệm lâm sàng so sánh kết quả hóa xạ kết hợp với XT đơn thuần phần lớn được thực hiện trên các bệnh nhân UTMH giai đoạn III-IVB, còn với giai đoạn II thì chưa có nhiều. Với những tiến bộ của các phương pháp chẩn đoán, ngày càng nhiều các ca UTMH được chẩn đoán sớm. Vì vậy vấn đề điều trị như thế nào để đạt được hiệu quả cao nhất song song với việc đảm bảo chất lượng cuộc sống cho BN giai đoạn này là rất quan trọng. Mặc dù một số nghiên cứu đã khẳng định vai trò của HT trong điều trị UTMH giai đoạn II, đặc biệt với phân nhóm T2N1, vẫn tồn tại tranh cãi về

hiệu quả của hóa xạ trong giai đoạn này. Vì thế phân tích dưới nhóm của UTVMH giai đoạn II về các yếu tố tiên lượng là rất có giá trị cho hướng dẫn điều trị phù hợp từng cá thể ở UTVMH giai đoạn sớm [83].

1.6.1. Đặc điểm bệnh học của UTVMH giai đoạn II

Theo phân loại của UICC/AJCC 2010, giai đoạn II gồm T1N1M0, T2N0M0, T2N1M0. Trong đó T2 (xâm lấn khoảng cận hầu - XLKCH) và N1 là hai yếu tố yếu tố nguy cơ di căn xa ở BN UTVMH giai đoạn sớm.

Sự quan trọng của việc XLKCH nằm ở chỗ khoảng cận hầu rất giàu các mạch máu, và trong đó là tổ chức mỡ lỏng lẻo. Tổn thương ung thư từ VMH có thể lan rộng và xâm lấn sang khoảng cận hầu. Khi tổn thương lan về phía nền sọ và bề mặt lỏng lẻo của khoảng cận hầu thì tỷ lệ di căn xa sẽ tăng lên một cách có ý nghĩa. Mức độ XLKCH càng nhiều thì nguy cơ di căn xa càng cao. Từ phía trước bên của khoảng cận hầu về phía khe chân bướm hàm, khối u có thể xâm lấn vào khoang cơ nhai và gây khít hàm. Lan tràn phía sau bên vào khoang sau trâm có thể xâm lấn đến phần trước các đốt sống. Tổn thương lan rộng quanh động mạch cảnh trong có thể phá hủy nghiêm trọng khi khối u xâm lấn thần kinh sọ ở phần thấp dẫn đến liệt thần kinh sọ. Tổn thương dọc theo các dây thần kinh sọ ở phần thấp có thể lan rộng xâm lấn thần kinh nội sọ qua con đường ống thần kinh đại hạ thiết hoặc lỗ rách sau [27].

Xâm lấn khoảng cận hầu là nguy cơ của di căn xa đã được nhiều tác giả khẳng định. Theo một số nghiên cứu, thời gian 5 năm sống thêm không di căn xa của các BN có XLKCH thấp hơn khoảng 12,6%-19% so với những BN không có xâm lấn đến khu vực này. Còn đối với các trường hợp N1 có tỷ lệ 3 năm sống thêm không di căn xa thấp hơn 18% so với các trường hợp không có di căn hạch cổ trong phân nhóm có XLKCH [84],[85],[86].

Tác giả Teo (1996) quan sát thấy trong nhóm N0, BN T2B có tỷ lệ 3 năm STKB thấp hơn 18% so với T2A (4% so với 22%) [85]. Cheng (2005) cũng thấy mặc dù đều có di căn hạch cổ (N1) nhưng các BN T1-2A có thời gian sống thêm 5 năm STKB cao hơn có ý nghĩa so với T2B mặc dù cả hai phân nhóm đều thuộc giai đoạn IIB (theo phân loại UICC/AJCC 2002) [11].

Chua và cộng sự (cs) (1996) chứng minh 5 năm STKB của BN có XLKCH độ 0/1 cao hơn hẳn so với XLKCH ở độ 2/3 (87% và 68%) [84].

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

1.6.2. Kết quả điều trị UTVMH giai đoạn II

1.6.2.1. Xạ trị đơn thuần

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

Tác giả Hong (2000) xạ trị đơn thuần cho bệnh nhân UTVMH giai đoạn II (UICC/AJCC 1997) có kết quả 5 năm STTB là 73% [87]. Cũng với giai đoạn II (UICC/AJCC 1997), Lee và cs (2005) xạ trị đơn thuần cho 5 năm STTB đạt 84% [2]. Tác giả Xiao và cs (2009) XT2D cho 362 BN UTVMH giai đoạn sớm (T1-T2N0-N1M0). 5 năm STTB cho cả nhóm là 85%; STTB của BN T1N0, T2N0, T1N1 là 96,6% ; 91,3% ; 85,8% ($p>0,05$); 5 năm STTB của nhóm T2N1 chỉ đạt 73,1% và 5 năm sống thêm không di căn xa là 81,2 ($p<0,05$). Tác giả kết luận: XT đơn thuần mang lại hiệu quả cho BN T1N0, T2N0, T1N1 nhưng xấu hơn ở giai đoạn T2N1. Lý do chính của thất bại là di căn xa. Tác giả khuyến cáo, BN ở nhóm T2N1 nên được hóa xạ thay vì XT đơn thuần [88].

Wong và cs (2010) điều trị cho 175 BN UTVMH (38 BN giai đoạn IIB-UICC/AJCC 2002) bằng IMRT có 3 năm STTB là 90,9%[89]. Tuy nhiên, Xu (2011) XT2D cho các BN N1 thì 5 năm sống thêm không di căn xa chỉ là

81,5% [17]. IMRT đã làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại vùng và làm giảm tác dụng phụ tới mô lành. Theo Lee và cs (2005), vì làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại vùng nên kỹ thuật IMRT đã làm tăng thêm 11% sống thêm không di căn xa 5 năm so với nhóm XT2D [2]. Nghiên cứu hồi cứu của Lee (2012) trên UTMH giai đoạn II, XT 3D hoặc IMRT không kết hợp HT có tỷ lệ sống thêm đặc hiệu là 95% [44].

Su và cs (2012) điều trị 198 ca UTMH giai đoạn sớm bằng IMRT (141 ca giai đoạn IIB-UICC/AJCC 2002). Kết quả: 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa lần lượt là 97,3%; 97,7% và 97,8%. 5 năm sống thêm không di căn xa theo các phân nhóm T1N0, T2N0, T1N1 và T2N1 là 100%; 98,8%; 100%; và 93,8% ($p=0,125$). Số liệu trên cho thấy hiệu quả của IMRT đối với giai đoạn IIB và I là tương đương. Nhưng T2B và N1 vẫn là 2 yếu tố nguy cơ của di căn xa. Tỷ lệ thất bại ở nhóm này là 6% với di căn xa hoặc tái phát tại vùng chiếm 9% (12 BN) và 7 trong 12 BN tử vong [19].

Guo và cs (2016) nghiên cứu trên 311 BN UTMH giai đoạn II (IMRT hay IMRT+HT). Tác giả nhận định, IMRT cho kết quả điều trị hoàn hảo cho giai đoạn II. Tuy nhiên, các BN ở phân nhóm khác nhau sẽ có kết quả điều trị khác nhau. sống thêm không di căn xa là một thất bại chính, đặc biệt với phân nhóm T2N1 [20].

1.6.2.2. Hoá xạ trị kết hợp

***Hóa trị hỗ trợ trước:** Hóa trị hỗ trợ trước đầu tiên được áp dụng cho UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng và đã mang lại hiệu quả cho những BN này. Tuy nhiên, việc áp dụng HTBTT cho giai đoạn sớm mới có ít các nghiên cứu đề cập đến.

Chua và cs (2006) tổng hợp 2 nghiên cứu pha III trên 208 BN UTMH giai đoạn IIB (HTBTT+ XT so với XT đơn thuần). Kết quả: tỷ lệ 5 năm STTB ở

nhóm HTBTT cao hơn so với nhóm XT đơn thuần (79% so với 67%, $p=0,048$). Tác giả kết luận tỷ lệ STTB ở nhóm XT đơn thuần thấp hơn là do di căn xa, là nguyên nhân thất bại chính của điều trị UTMH giai đoạn IIB. Hóa trị hỗ trợ trước làm giảm di căn xa và kéo dài thời gian sống thêm cho BN [90].

Trái lại, một số tác giả khác lại cho rằng HTBTT là chậm lại quá trình điều trị tại vùng, làm tăng sự nhân lên của tế bào ung thư tại vùng và không tạo được được sự nhạy cảm tia cho tế bào ung thư. Như theo Song và cs (2008) phân tích hồi cứu trên 43 BN UTMH giai đoạn IIB (UICC/AJCC 2002) XT đơn thuần và HTBTT, kết quả 5 năm sống thêm không di căn xa và STKB của hai nhóm là ngang nhau. Tác giả thấy trì hoãn XT tại vùng hơn 81 ngày là lý do làm tăng nguy cơ tái phát một cách có ý nghĩa [16].

***Hóa trị hỗ trợ:** Mục đích của HTBT là làm giảm di căn xa. HXĐT kết hợp HTBT được áp dụng cho điều trị UTMH tại Đài Loan, Hong Kong và một số địa phương khác. Tuy nhiên rất hiếm thấy áp dụng phương pháp này cho điều trị UTMH giai đoạn sớm.

Cheng và cs (2000) điều trị 44 ca UTMH giai đoạn I, II bằng XT đơn thuần và HXĐT+HTBT. Tỷ lệ kiểm soát tại vùng 3 năm và STKB ở nhóm xạ đơn thuần và hóa xạ là 91,7% so với 100% ($p=0,01$); 91,7% so với 96,6% ($p=0,66$). Kết quả cho thấy HXĐT+HTBT cải thiện hiệu quả điều trị cho giai đoạn IIB, tương đương với XT đơn thuần ở giai đoạn I. Tuy nhiên nghiên cứu có hạn chế vì cỡ mẫu nhỏ, và hiệu quả được quy cho phần lớn là do HT đồng thời. Vấn đề cần chú ý là HXĐT+HTBT làm tăng đáng kể các độc tính (viêm niêm mạc độ III: 62,5%; độc tính độ IV: 6%) [91].

Các nghiên cứu tiền cứu cho thấy HXĐT+HTBT làm tăng tỷ lệ STTB trong điều trị UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng [2],[6],[7],[91]. Có rất ít các nghiên cứu áp dụng HTBT trong điều trị UTMH giai đoạn II. Vì vậy, các tác giả cũng khuyến cáo cần có thêm các nghiên cứu trên phạm vi

rộng, đa trung tâm để xác định vai trò của HTBT đối với giai đoạn này.

****Hóa xạ trị đồng thời***

Xu và cs (2011) nghiên cứu trên 392 BN UTVMH T2N1M0 (HXĐT so với XT đơn thuần). Kết quả: 5 năm STTB và STKB cao hơn ở nhóm HXĐT mặc dù không có ý nghĩa thống kê (80,2% so với 76,6%; $p=0,778$ và 70,5% so với 64,2%; $p=0,413$). 5 năm sống thêm không tái phát cao hơn ở nhóm HXĐT (91,5% so với 77,3%; $p=0,007$) [17].

Chen và cs (2011) cho thấy bệnh nhân UTVMH giai đoạn II có tỷ lệ 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa ở nhóm HXĐT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm XT đơn thuần. Tỷ lệ này lần lượt là: 94,5% so với 85,8%, $p=0,007$; 87,9% so với 77,8%, $p=0,017$; 94,8% so với 83,9%, $p=0,007$. Hóa xạ đồng thời cũng làm tăng tỷ lệ độc tính rõ ràng trên hệ tạo huyết và niêm mạc cũng như đường tiêu hóa nhưng ở mức độ chấp nhận được [13].

Cập nhật nghiên cứu MAC-NPC của Collaborative Group (MAC-NPC2) (2015) cho thấy kết quả hóa trị có tác động theo giai đoạn như sau: I,II (hầu hết là giai đoạn II) $HR=0,95$ (95% CI: 0,65-1,44). Hiệu quả 5 năm STTB tương ứng với 3,6%. Kết quả nghiên cứu không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho giai đoạn sớm. Hơn nữa, việc bổ sung thêm HT không những làm gia tăng chi phí điều trị mà nó còn làm giảm sức nghe của BN [14].

Với các tiến bộ trong xạ trị, các số liệu gần đây cho thấy IMRT có thể cải thiện đáng kể kết quả điều trị và nâng cao chất lượng sống của BN UTVMH giai đoạn II so với XT 2D hay 3D [92]. Đến thời điểm hiện tại đã có kết quả của một số nghiên cứu kết hợp hóa trị với IMRT trong điều trị UTVMH giai đoạn II.

Luo và cs (2014) báo cáo kết quả điều trị UTVMH giai đoạn sớm của 69 BN (UICC/AJCC 2002) ở Trung Quốc, trong đó có 31 BN giai đoạn IIB.

Tác giả thấy 3 năm STTB của BN HXĐT cao hơn so với IMRT đơn thuần (100 so với 81,4%, $p=0,04$) và hóa xạ kết hợp là yếu tố tiên lượng đặc hiệu cho sống thêm không di căn xa, tỷ lệ kiểm soát tại vùng và STTB ($p<0,05$) [93].

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

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

Nghiên cứu của Guo (2016) với số lượng BN lớn hơn (311 BN), thời gian theo dõi dài hơn (57 tháng) cho kết quả tốt hơn với 5 năm STTB, sống thêm không di căn xa, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và STKB là 91,1%; 90,6%; 95,9% và 87,6%. Tác giả cũng kết luận việc kết hợp thêm hóa trị chỉ có ý nghĩa đối với sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng ($HR=0,263$; 95% CI: 0,083-0,0839; $p=0,024$) [20].

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

không tái phát tại chỗ - tại vùng ($p=0,489$). Trong phân tích đa biến, tác giả thấy HXĐT không làm giảm nguy cơ tử vong, di căn xa, tái phát tại vùng, ngay cả khi hiệu chỉnh theo giới, tuổi, thể mô bệnh học và giai đoạn [22].

Fan Zhang (2015) nghiên cứu trên 440 BN UTMH giai đoạn II và T3N0M0 xạ trị IMRT đơn thuần và HXĐT. Tác giả cũng không thấy có sự khác biệt về sống thêm giữa hai nhóm với tỷ lệ STTB: 98,2% so với 98,9%; $p=0,276$. Ngoài ra, tác giả thấy có tăng đáng kể tỷ lệ độc tính cấp của HXĐT so với XT đơn thuần [95].

Một nghiên cứu khác về hiệu quả của HXĐT (IMRT) so với HXĐT + HTBT so với IMRT đơn thuần trên 162 BN UTMH giai đoạn II của Chen (2016) cũng cho kết quả tương tự như 2 tác giả Zhang khi thấy HXĐT không cải thiện sống thêm so với IMRT đơn thuần mà còn làm tăng đáng kể các độc tính. 5 năm STTB của HXĐT, HXĐT+HTBT, XT đơn thuần lần lượt là: STTB (93,9%; 95,0%; 95,2%; $p=0,937$) [96].

Hay như Pan và cs (2017) cũng nhận xét tương tự khi so sánh giữa XT đơn thuần (2D và IMRT) với HXĐT và HXĐT+HTBT trên BN giai đoạn II. Không có khác biệt về 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không di căn xa: 95,9%; 92,2%; 96,3% ($p=0,867$); 98,9%; 96,1%; 96,2% ($p=0,963$) và 98,7%; 94,8%; 98,1% ($p=0,328$). Khi phân theo các phân nhóm (T1N1, T2N0 và T2N1) hay kỹ thuật xạ, cũng không thấy khác biệt về sống thêm. Tác giả chú ý BN xạ IMRT có tỷ lệ độc tính cấp và mạn thấp hơn [97],[98].

Phân tích tổng hợp đầu tiên về HXĐT trên 2.138 ca UTMH giai đoạn II của Xu (2017) về XT và HXĐT cho thấy sự khác biệt về STTB (HR=0,67; 95% CI=0,45-0,98; $p=0,04$) và sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (HR=0,61; 95% CI:0,46-0,80; $p=0,0003$); nhưng không có khác biệt về sống thêm không di căn xa (HR=0,83; 95% CI:0,52-1,31, $p=0,41$). Bệnh nhân

HXĐT có tỷ lệ độc tính cao hơn hẳn so với nhóm XT. HXĐT và IMRT đơn thuần có kết quả tương tự về STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng cũng như sống thêm không di căn xa [15].

Gần đây nhất, Liu (2018) tổng hợp 7 nghiên cứu trên 1.302 BN UTMH giai đoạn II điều trị HXĐT (IMRT) so với IMRT đơn thuần. Tác giả khẳng định kết hợp HT không cải thiện sống thêm, bên cạnh đó còn làm tăng tỷ lệ các độc tính cấp. Cụ thể: STTB (HR=1,17; 95% CI 0,73–1,89; p=0,508); sống thêm không di căn xa (HR=0,89; 95% CI 0,33–2,41; p=0,816), sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (HR=1,03; 95%CI 0,95–1,12; p=0,498) [99].

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

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

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

Cisplatin mỗi 3 tuần đã được một số các nghiên cứu đánh giá [6],[10], [13],[100]. Sự phù hợp hơn của Cisplatin hàng tuần đã được một số các tác giả nghiên cứu [101],[102]. Tác giả Kim (2008) so sánh hai phương thức HT kết hợp với XT 2D trên BN giai đoạn II-IVB thấy rằng Cisplatin hàng tuần phù hợp hơn do làm giảm quá trình ngừng XT và giảm các độc tính [101].

Còn theo tác giả Tao và cs (2014), không thấy sự khác biệt giữa Cisplatin hàng tuần và 3 tuần cho giai đoạn II-IV điều trị với IMRT, tuy nhiên trong nghiên cứu phần lớn là giai đoạn III-IV, chỉ có 40 BN giai đoạn II [103].

Lee và cs (2016) có thử nghiệm pha II, so sánh hai phương thức trên 109

BN giai đoạn II-IVB (giai đoạn II là 28,3%). Tác giả thấy mặc dù không có khác biệt có ý nghĩa nhưng phác đồ Cisplatin hàng tuần cải thiện chất lượng cuộc sống và tương đương so với phác đồ 3 tuần về hiệu quả và độc tính [104].

Nghiên cứu gần đây của Su và cs (2016) kết hợp HT đồng thời với IMRT trên 249 BN giai đoạn II, cho thấy HXĐT cho kết quả tương tự với XT đơn thuần, đối với nhóm điều trị bằng Cisplatin 3 tuần có cải thiện 5 năm STTB và sống thêm không di căn xa, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê [100].

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

Như vậy, mặc dù theo hướng dẫn thực hành quốc tế, HXĐT được chỉ định cho UTMH đoạn II, nhưng thực tế cho thấy còn tồn tại các kết luận khác nhau về vai trò của hóa xạ kết hợp trong giai đoạn này, đặc biệt là khi áp dụng các kỹ thuật xạ trị hiện đại như IMRT. Sự khác biệt về khuyến cáo điều trị HXĐT cho tất cả các BN UTMH giai đoạn II cần phải được đánh giá thêm. Các tác giả cũng gợi ý xem xét về các phương pháp điều trị cho phù hợp với từng cá thể để có thể vừa mang lại hiệu quả điều trị vừa giảm thiểu các tác dụng không mong muốn [71],[105].

1.7. Một số nghiên cứu về UTMH tại Việt Nam

Tại Việt Nam, khi tham khảo các nghiên cứu về UTMH trong những năm gần đây, chúng tôi thấy có một vài nghiên cứu đề cập đến UTMH giai đoạn II tuy nhiên chỉ là đánh giá vai trò của XT đơn thuần, hoặc kết quả bước đầu của HXĐT. Phần lớn, các tác giả tập trung vào giai đoạn III-IVB:

- Ngô Thanh Tùng (2001) nghiên cứu kết quả xạ trị trên BN UTMH (giai đoạn I-IV) tại Bệnh viện K [49].

- Đỗ Anh Tú (2003) nghiên cứu điều trị UTMH giai đoạn III,IV(M0)

với HTBTT phác đồ CF (Cisplatin + Fluorouracil) + Xạ trị tại Bệnh viện K [106].

- Phùng Thị Huyền (2006) đánh giá kết quả điều trị bước đầu BN UTVMH giai đoạn III,IV(N2-3,M0) điều trị hóa xạ đồng thời (Cisplatin liều thấp hàng tuần) tại Bệnh viện K [107].

- Lê Chính Đại (2007) nghiên cứu điều trị UTVMH giai đoạn III,IV(M0) bằng các phác đồ XT đơn thuần, HXĐT (Cisplatin liều thấp hàng tuần), HTBTT (CF) + XT tại Bệnh viện K [25].

- Trần Hùng (2009) nghiên cứu kết quả bước đầu HXĐT + HTBT trên BN UTVMH giai đoạn IIB-IVB tại Bệnh viện K [47].

- Phạm Lâm Sơn (2010) nghiên cứu điều trị UTVMH giai đoạn III-IV(N2-3,M0) bằng HXĐT (Cisplatin hàng tuần +HTBT tại Bệnh viện K [108].

- Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) nghiên cứu so sánh XT đơn thuần và HXĐT (Cisplatin liều thấp mỗi tuần) trên BN UTVMH giai đoạn III- IVB tại Trung tâm Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh [48].

- Bùi Vinh Quang (2012) nghiên cứu điều trị UTVMH giai đoạn III, IV (M0) bằng HXĐT+HTBT tại Bệnh viện K [109].

1.8. Hoá chất sử dụng trong nghiên cứu

- Cisplatin

- Tên khoa học: Diammin-dichloro-platinum

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

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

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

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

- Tai biến và độc tính:

+ Độc tính trên thận có liên quan với liều.

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

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

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

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

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

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

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

- Chống chỉ định:

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

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

- Bảo quản: Lọ thuốc kín để tủ lạnh 2-8⁰C và tránh ánh sáng. Sau khi đã pha thành dung dịch không để trong tủ lạnh vì Cisplatin sẽ kết tinh trở lại. Ở nhiệt độ phòng chỉ để được 1 giờ, nếu tránh ánh sáng tốt có thể để được 8 giờ.

- Quá liều: Khi dùng quá liều, phải theo dõi chặt chẽ các chức năng thận, thính giác, công thức máu. Nếu nguy hiểm cần phải thẩm tách máu để tránh thuốc quá liều vào nhu mô thận [110],[111].

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 62 BN được chẩn đoán UTVMH giai đoạn II điều trị hóa xạ đồng thời bằng phác đồ Cisplatin liều thấp hàng tuần tại Bệnh viện K từ 4/2014 đến tháng 4/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Tuổi 18 đến 70, chỉ số toàn trạng PS <2;
- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học tại u hoặc hạch cổ;
- Chẩn đoán UTVMH giai đoạn II theo phân loại của UICC/AJCC 2010 (bao gồm các phân nhóm T2N0M0; T1-2N1M0);
- Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị lần đầu;
- Không có chống chỉ định của hóa xạ đồng thời;
- Các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được giải thích rõ liệu trình điều trị và tự nguyện chấp nhận theo phác đồ điều trị của chuyên môn;
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ;
- Có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần tái khám định kỳ và/hoặc qua trả lời thư theo mẫu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

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

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Can thiệp lâm sàng có theo dõi dọc không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu

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

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

Trong đó:

- n: số bệnh nhân tối thiểu cần được nghiên cứu để đảm bảo số liệu có đủ độ tin cậy;

- $Z = 1,96$ (giá trị thu được từ bảng Z ứng với $\alpha = 0,05$);

- p: tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ tham khảo của tác giả trước. Theo tác giả Xu là 0,82 [17] và theo tác giả Chen là 0,94 [13]. Chúng tôi chọn mốc giữa hai tỷ lệ này là 0,88;

- $e = 0,1$ (sai số tối thiểu cho phép);

- α : mức ý nghĩa thống kê = 0,05.

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

2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ 4/2014 đến 4/2018.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

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

2.2.4.1. Quy trình khám và chẩn đoán

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

* Lâm sàng:

- Hành chính: tuổi, giới, nghề nghiệp

- Hỏi bệnh:

+ Lý do vào viện;

+ Thời gian xuất hiện triệu chứng bệnh;

+ Các triệu chứng cơ năng: đau đầu, ù tai, ngạt tắc mũi, chảy máu mũi, nổi hạch cổ.

- Khám thực thể:

+ Khám vòm mũi họng bằng nội soi VMH: đánh giá tổn thương tại vòm họng, mức độ xâm lấn ra tổ chức xung quanh.

+ Khám hệ thống hạch cổ: khám hệ thống hạch cổ hai bên, xác định vị trí, số lượng, mật độ, đo kích thước hạch bằng compa.

+ Khám toàn thân khác: đánh giá sức khỏe chung của người bệnh và tình trạng lan tràn của bệnh, phát hiện các bệnh phối hợp. Đánh giá toàn trạng theo thang điểm của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

* Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm huyết học 1 tuần/lần:

+ Công thức máu: Định lượng huyết sắc tố, số lượng hồng cầu, bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu lympho, số lượng tiểu cầu.

+ Sinh hóa máu: định lượng Ure, Creatinin, AST, ALT

- Xét nghiệm mô bệnh học qua sinh thiết u hoặc sinh thiết hạch

- Chụp CT Scanner hoặc MRI sọ mặt đánh giá sự xâm lấn của tổn thương. Chụp CT sim giúp lập kế hoạch điều xạ trị.

- Siêu âm ổ bụng: đánh giá tổn thương các tạng, hạch ổ bụng.

- Chụp XQ tim phổi: phát hiện tổn thương di căn phổi. Nếu nghi ngờ có di căn phổi làm thêm CT Scanner lồng ngực.

- Xạ hình xương: phát hiện tổn thương di căn xương














- Điện tâm đồ

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

* Chẩn đoán TNM và phân loại giai đoạn bệnh theo UICC/AJCC 2010

2.2.4.2. Quy trình điều trị

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

Tuần	1	2	3	4	5	6	7
Xạ trị							
Cisplatin 30mg/m ² /tuần							

* Xạ trị:

- Xạ trị ngoài bằng máy xạ trị gia tốc Varian với mức năng lượng 6MeV.
- Kỹ thuật xạ trị: xạ trị 3 chiều theo hình dạng khối u. 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.

- Quy trình xạ trị:

- + Tiến hành làm thiết bị cố định đầu-cổ bệnh nhân bằng mặt nạ nhiệt.
- + Chụp CT mô phỏng.
- + Chuyển số liệu sang hệ thống lập kế hoạch điều trị, xác định các thể tích cần tia, các tổ chức lành xung quanh, các cơ quan nhạy cảm cần bảo vệ.
- + Lựa chọn kế hoạch điều trị tối ưu và chuyển kế hoạch sang phòng điều khiển.

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

- ✓ Giai đoạn I: sử dụng 3 trường chiếu gồm 2 trường chiếu bên (bao trùm toàn bộ u nguyên phát và hạch cổ cao), 1 trường chiếu vào hệ hạch cổ thấp.
- ✓ Giai đoạn II: thu nhỏ trường chiếu tránh tủy sau 40-46 Gy (bao gồm 3 trường chiếu như trên), nâng liều lên đến 66-70Gy.
- ✓ Tổng liều xạ trị tại u và hạch nguyên phát: vào khối u 66-70 Gy,

hạch cổ dương tính 66-70Gy, dự phòng hạch toàn cổ 50 Gy. Phân liều 2Gy/ngày x 5 ngày/tuần, bắt đầu từ ngày thứ nhất.

✓ Xạ trị đủ liều là khi bệnh nhân nhận đủ liều 66-70Gy tại u và hạch.

+ Tiêu chuẩn dừng xạ trị:

✓ Độ 4: Độc tính trên hệ tạo huyết, viêm niêm mạc, viêm da do tia.

✓ Độ ≥ 3 : Độc tính ngoài hệ tạo huyết trừ viêm niêm mạc và viêm da.

✓ Chỉ số toàn trạng: PS >3 .

✓ Xạ trị tiếp tục khi độc tính trên huyết học và ngoài huyết học hồi phục về độ 2.

- Hóa trị: Cisplatin 30mg/m²/tuần x 6 tuần.

✓ Bệnh nhân được truyền dịch đầy đủ, tổng cộng >1500 ml dung dịch NaCl 9%. Bệnh nhân được dùng Ondansetron và Dexamethasone trước, sau truyền hóa chất để dự phòng nôn và dị ứng thuốc. Có thể sử dụng thuốc hỗ trợ nâng bạch cầu khi độc tính hạ bạch cầu xuất hiện.

✓ Hóa trị đủ liều là khi bệnh nhân nhận đủ 6 tuần hóa chất với liều lượng nêu trên.

+ Tiêu chuẩn dừng điều trị hóa chất:

✓ Độc tính trên hệ tạo huyết độ ≥ 2 ;

✓ Sốt $>38^{\circ}\text{C}$;

✓ PS > 2 ;

✓ Độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3;

✓ Creatinin huyết thanh >130 $\mu\text{mol/l}$;

✓ Hóa trị sẽ tiếp tục khi độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết hồi phục về độ 1.

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

* Đánh giá trong điều trị:

- Chỉ số toàn trạng PS
- Các triệu chứng cơ năng, thực thể
- Xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận hàng tuần trong thời gian điều trị HXĐT.

+ Đánh giá các độc tính cấp trên huyết học và ngoài huyết học sau mỗi tuần điều trị.

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

* Theo dõi sau điều trị:

- Theo dõi mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong năm tiếp theo.

- Đánh giá:

+ Tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa

+ Phát hiện các biến chứng muộn của XT

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

+ Đánh giá về kết quả sống thêm của BN.

- Nội dung khám theo dõi định kỳ gồm:

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

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

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

+ Sinh thiết: Sinh thiết vòm khi có tổn thương nghi ngờ tái phát tại vòm, sinh thiết hạch khi phát hiện hạch cổ có mật độ chắc tồn tại trên 4 tuần.

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp đánh giá

2.3.1. Chỉ tiêu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Các thông tin chung như: giới, tuổi
- Chỉ số PS
- Triệu chứng cơ năng: đau đầu, ngạt mũi, ù tai, chảy máu mũi, nổi hạch cổ.

- Đặc điểm tổn thương của u: đặc điểm đại thể của u
- Đặc điểm tổn thương của hạch: vị trí, mật độ, kích thước
- Phân nhóm giai đoạn: T1N1, T2N0, T2N1
- Mô bệnh học: phân typ mô bệnh học

2.3.2. Các chỉ tiêu về kết quả điều trị

- Tỷ lệ thực hiện hóa trị, xạ trị.
- Đáp ứng điều trị:
 - + Thời điểm đánh giá: sau kết thúc điều trị 2-3 tháng.
 - + Đáp ứng chủ quan: dựa vào các dấu hiệu chủ quan mà người bệnh tự nhận thấy và kể lại, trong đó chủ yếu là các triệu chứng cơ năng như: đau đầu, ngạt mũi, chảy máu mũi, ù tai...Đáp ứng được chia theo 4 mức độ: hết, giảm, không thay đổi, nặng thêm.

+ Đáp ứng khách quan: dựa vào thăm khám lâm sàng (nội soi VMH), các phương pháp chẩn đoán hình ảnh (CT Scanner hoặc MRI) để đánh giá mức độ tổn thương (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, không đáp ứng, bệnh tiến triển) theo tiêu chuẩn phân độ đáp ứng của RECIST của tác giả Therasse và cs năm 2000 [112].

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

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

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

- Kết quả về sống thêm: Theo dõi sống thêm bằng cách gửi thư, điện thoại để lấy thông tin sống hay chết của người bệnh ở thời điểm dừng nghiên cứu (tháng 4 năm 2018 - thời gian kiểm duyệt).

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

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

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

2.3.3. Các chỉ tiêu về độc tính

- Đánh giá độc tính cấp:

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

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

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

+ Phân độ độc tính dựa theo CTCAE 2010 [113].

Bảng 2.2. Phân độ độc tính với hệ tạo huyết, gan, thận

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

(bt: bình thường)

Bảng 2.3. Phân độ độc tính ngoài huyết học

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

- Biến chứng muộn:

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

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

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

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

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

2.3.4. Các chỉ tiêu về chất lượng cuộc sống

- Ghi nhận một số chỉ số về chất lượng cuộc sống theo bảng câu hỏi tự điền QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) và QLQ-H&N35 (Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module 35).

- Bảng câu hỏi theo QLQ C30 bao gồm 5 câu hỏi về chức năng (chức năng hoạt động, chức năng làm việc, chức năng cảm xúc, chức năng nhận thức và chức năng xã hội), 3 câu hỏi về triệu chứng phức (mệt mỏi, nôn và buồn nôn, đau) và 6 câu hỏi về các triệu chứng đơn (khó thở, mất ngủ, chán

ăn, táo bón, tiêu chảy, vấn đề tài chính). Bảng câu hỏi về QLQ H&N35 gồm 7 câu hỏi về triệu chứng phức (đau miệng, khó nuốt, vấn đề vị giác và khứu giác, lời nói, ăn nơi công cộng, giao tiếp nơi công cộng, giảm sinh hoạt tình dục) và 11 câu hỏi triệu chứng đơn (vấn đề răng, há miệng, khô miệng, nước bọt quánh, ho, cảm giác ồm, dùng thuốc giảm đau, dinh dưỡng bổ sung, ăn qua sonde, giảm cân và tăng cân). Trong số này, câu hỏi về vấn đề tình dục do số bệnh nhân trả lời câu hỏi không đủ lớn nên không đưa vào phân tích).

- Bảng câu hỏi được gửi kèm trong thư lấy thông tin về sống thêm. Sau khi hoàn tất các câu hỏi, có kiểm tra độ tin cậy qua khám lâm sàng và/hoặc phỏng vấn trực tiếp.

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

- Dữ liệu của QLQ C30 được thể hiện là con số từ 1–100, áp dụng theo công thức của EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition) 2001 [114]. Đối với chất lượng cuộc sống tổng thể và 5 thước đo chức năng với điểm số tốt nhất là 100, cho các thước đo triệu chứng điểm số tốt nhất là 0. Các dữ liệu QLQ H&N35 được thể hiện đại diện bởi thước đo triệu chứng H&N và cũng phân độ giống QLQ C30.

- Các công thức tính điểm như sau:

+ Đối với tất cả các thang điểm: điểm số thô (Raw score):

$$\text{Raw scores} = \text{RS} = \frac{I1+I2+I3+ \dots +In}{n}$$

+ Đối với các thang điểm chức năng (Functional scales):

$$\text{Score} = \left(1 - \frac{\text{RS}-1}{\text{range}}\right) \times 100$$

+ Đối với các chỉ số triệu chứng/chỉ số chất lượng cuộc sống tổng thể (Symptom scales/items và Global health status):

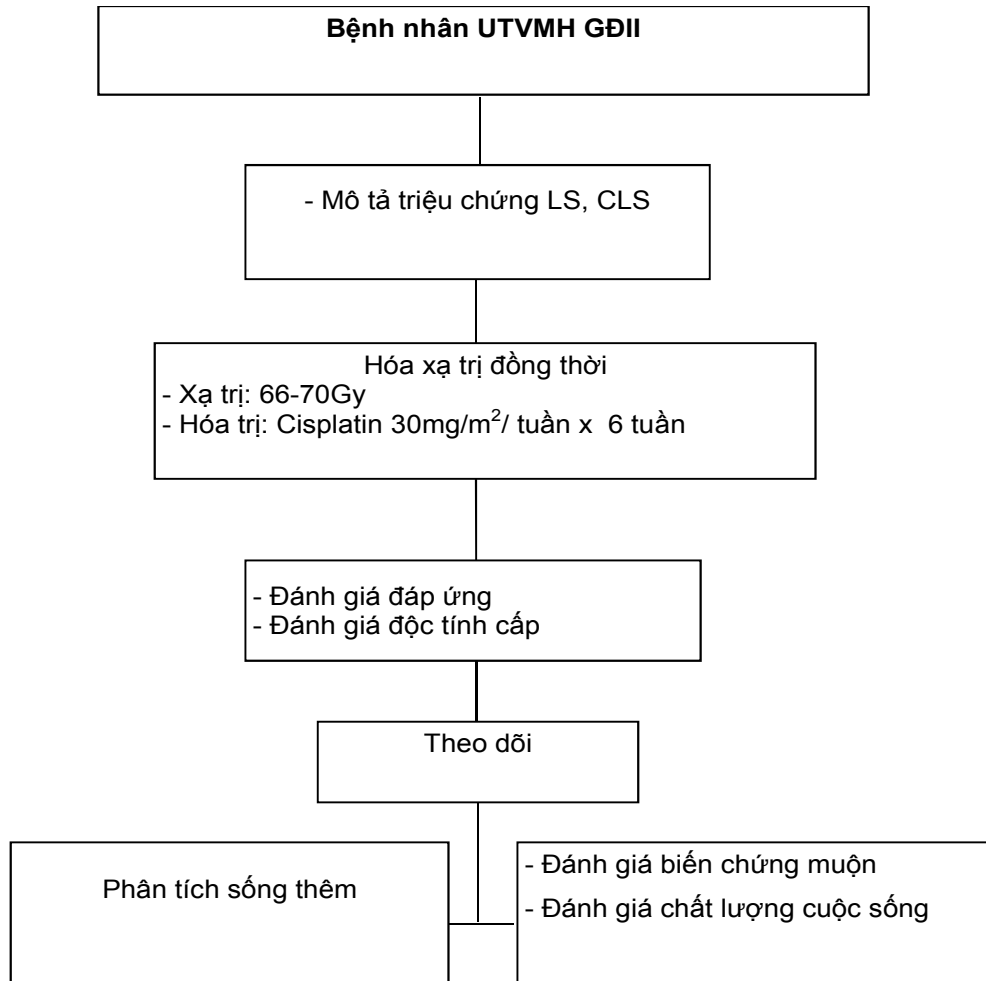
$$\text{Score} = \left(\frac{\text{RS}-1}{\text{range}}\right) \times 100$$

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

- Thu thập số liệu dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 16.0.
- Ước lượng thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh, sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan- Meier.
- Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê y học:
 - + So sánh kết quả của các biến định tính bằng thuật toán kiểm định χ^2 , các trường hợp giá trị lý thuyết nhỏ dùng test χ^2 với hiệu chỉnh Fisher.
 - + So sánh giá trị trung bình bằng test t mẫu không phụ thuộc.
 - + Sử dụng phương pháp kiểm định Log- rank test (trong phân tích đơn biến) và mô hình hồi qui Cox (trong phân tích đa biến) nhằm khảo sát các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh với khoảng tin cậy 95% ($p < 0,05$).
- Thu thập thông tin về chất lượng cuộc sống qua hai bộ câu hỏi theo hướng dẫn của EORTC QLQ C30 và QLQ H&N35. Phân tích bộ câu hỏi thực hiện theo hướng dẫn của EORTC.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

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

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

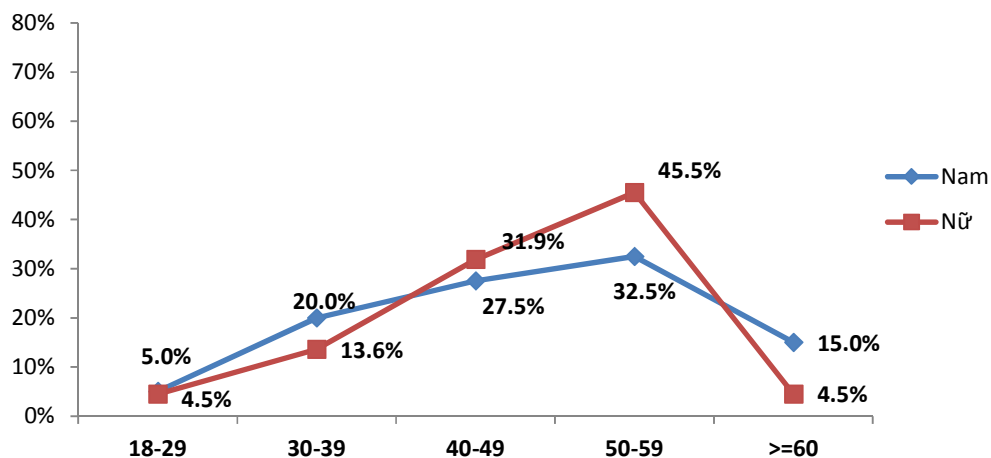
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

3.1 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.1.1. Tuổi và giới

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới

Nhóm tuổi	Nam	Nữ	Tổng số	
			Số lượng	Tỷ lệ %
18-29	2	1	3	4,8
30-39	8	3	11	17,7
40-49	11	7	18	29,1
50-59	13	10	23	37,1
≥60	6	1	7	11,3
Tổng số	40	22	62	100



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới và nhóm tuổi

Nhận xét:

- Tuổi trung bình $46,9 \pm 10,5$. Nhỏ nhất là 23 tuổi, lớn nhất là 66 tuổi.
- Độ tuổi 40-59 gặp nhiều nhất ở cả hai giới (66,2%).
- Nam gặp nhiều hơn nữ, tỷ lệ Nam/Nữ là 1,8/1.

3.1.2. Thời gian phát hiện, lý do khám và các triệu chứng cơ năng

Bảng 3.2. Thời gian phát hiện bệnh

Thời gian	Số lượng	Tỷ lệ %
< 3 tháng	35	56,5
≥3-6 tháng	19	30,6
> 6 tháng	8	12,9
Tổng số	62	100

Nhận xét:

- Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến lúc nhập viện dưới 3 tháng gặp nhiều nhất (56,5%).
- 30,6% bệnh nhân đến viện trong thời gian 3-6 tháng từ khi phát hiện bệnh.
- Có 12,9% số bệnh nhân đến viện > 6 tháng kể từ khi phát hiện bệnh.

Bảng 3.3. Triệu chứng cơ năng đầu tiên

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau đầu	17/62	27,4
Ngạt tắc mũi	7/62	11,3
Ù tai	12/62	19,4
Chảy máu mũi	5/62	8,1
Nổi hạch cổ	21/62	33,9

Nhận xét:

- Triệu chứng cơ năng đầu tiên hay gặp nhất là nổi hạch cổ (33,9%).
- Các triệu chứng hay gặp khác là đau đầu, ù tai, ngạt tắc mũi và chảy máu mũi.

Bảng 3.4. Triệu chứng cơ năng khi đến viện

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ %
Đau đầu	39/62	62,9
Ngạt tắc mũi	22/62	35,5
Ù tai	34/62	54,8
Chảy máu mũi	16/62	25,8
Hạch cổ	56/62	90,3

Nhận xét:

- Khi bệnh nhân đến viện, triệu chứng nổi hạch cổ gặp nhiều nhất, 56/62 bệnh nhân, chiếm 90,3%. Tiếp theo là các triệu chứng đau đầu, ù tai, ngạt tắc mũi.

3.1.3. Đặc điểm u nguyên phát**Bảng 3.5. Đặc điểm u vòm qua nội soi**

Đại thể u	Số lượng	Tỷ lệ %
U dạng sùi	46	74,2
U dạng loét	0	0
U phối hợp sùi+ loét	13	21,0
U dưới niêm mạc	3	4,8
Tổng	62	100

Nhận xét:

- U dạng sùi gặp nhiều nhất (74,2%).
- Phối hợp sùi loét gặp 21%.
- Dạng dưới niêm gặp ít nhất (4,8%).
- Không có ca nào dạng loét đơn thuần.

3.1.4. Đặc điểm hạch cổ di căn

Bảng 3.6. Vị trí, kích thước hạch cổ di căn

		Số lượng (56)	Tỷ lệ %
Vị trí	Hạch sau hầu	20	37,0
	Nhóm 1	3	5,4
	Nhóm 2	49	87,5
	Nhóm 3	4	7,1
Kích thước	<3cm	50	89,3
	≥3-6cm	6	10,7

Nhận xét:

- Trong số 62 BN có 56 BN có nổi hạch cổ.
- Phần lớn hạch gặp ở vị trí nhóm 2 (87,5%).
- Hạch sau hầu gặp 37,0%.
- Phần lớn bệnh nhân có hạch < 3cm, chiếm 89,3%.

Bảng 3.7. Đặc điểm hạch cổ di căn

		Số lượng (56)	Tỷ lệ %
Mật độ	Cứng chắc	47	83,9
	Mềm	9	16,1
Độ di động	Di động	35	62,5
	Cố định	21	37,5

Nhận xét:

- Chủ yếu gặp hạch có mật độ cứng chắc (83,9%) và còn di động (62,5%).

3.1.5. Xếp loại TNM và giai đoạn bệnh theo UICC/AJCC 2010

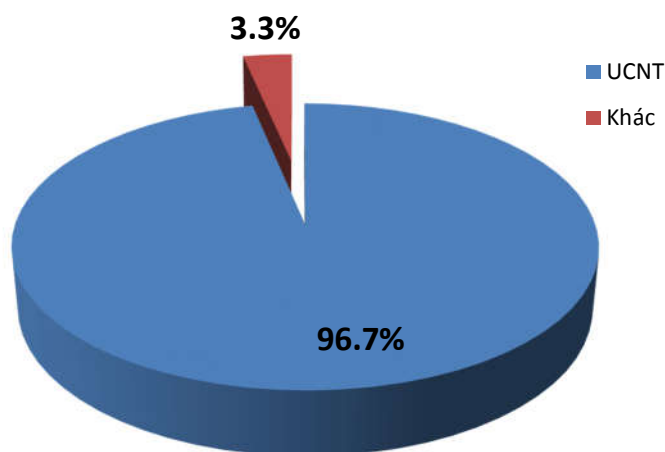
Bảng 3.8. Xếp loại giai đoạn TNM

	N0	N1	Tổng số	
			Số lượng	Tỷ lệ %
T1	0	34	34	54,8
T2	6	22	28	45,2
Tổng số	6 (9,7%)	56 (90,3%)	62	100

Nhận xét:

- 45,2% BN có xâm lấn khoảng cận hầu (T2)
- 90,3% BN có hạch cổ (N1)
- Phân nhóm T1N1: 54,8%; T2N0: 9,7%; T2N1 chiếm 35,5%.

3.1.6. Đặc điểm mô bệnh học



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm mô bệnh học

Nhận xét:

- Hầu hết BN có thể mô bệnh học là loại ung thư biểu mô không biệt hóa: 60/62 BN, chiếm 96,7%.
- Có 1 trường hợp là ung thư biểu mô vảy kém biệt hóa và 1 trường hợp ung thư biểu mô không sừng hóa.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3.9. Chỉ số PS trước và sau điều trị

Chỉ số PS	Trước điều trị		Sau điều trị	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
0	20	32,3	0	0
1	42	67,7	46	74,2
2	0	0	16	25,8
Tổng số	62	100	62	100

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

3.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị

Bảng 3.10. Tuân thủ điều trị

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

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

Bảng 3.11. Thời gian trì hoãn điều trị

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

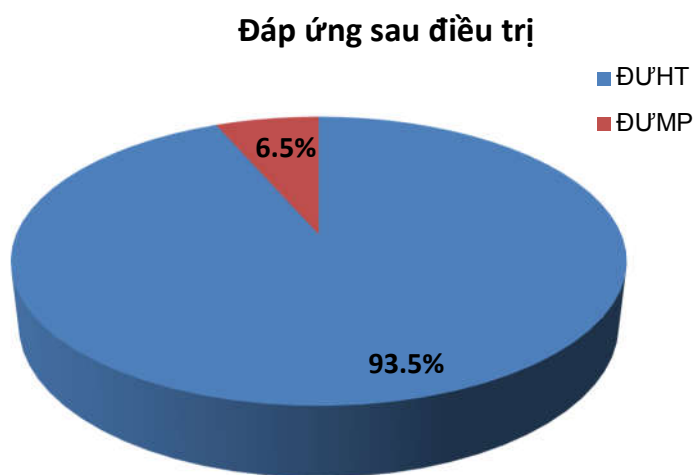
Nhận xét: Các BN đều có trì hoãn điều trị, trong đó trì hoãn từ 1 - ≤2 tuần hay gặp nhất (40,3%), có 13 BN (20,9%) hoãn điều trị trên 2 tuần.

3.2.2. Đáp ứng sau điều trị

Bảng 3.12. Đáp ứng sau điều trị

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

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



Biểu đồ 3.3. Mức độ đáp ứng chung sau điều trị

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

3.2.3. Thời gian sống thêm

3.2.3.1. Sống thêm toàn bộ

Bảng 3.13. Tình trạng bệnh nhân đến thời điểm dừng nghiên cứu

Thời gian sống thêm	12 tháng	24 tháng	36 tháng	44 tháng
Còn sống	62	60	56	56
Đã chết	0	4	6	6

Nhận xét:

- Trong số 62 BN nghiên cứu, có 4 BN không đạt ĐUHT có chỉ định điều trị hóa trị hỗ trợ, trong đó có 2 BN đồng ý và 02 BN từ chối điều trị hỗ trợ.

- Với thời gian theo dõi trung bình là **29,0±8,1** tháng, dài nhất là **44** tháng, ngắn nhất là 13 tháng, đến thời điểm dừng nghiên cứu chúng tôi có 56/62 BN còn sống, 6 BN tử vong. Phần lớn BN tử vong trong 2 năm đầu.

Bảng 3.14. Nguyên nhân tử vong

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

Nhận xét:

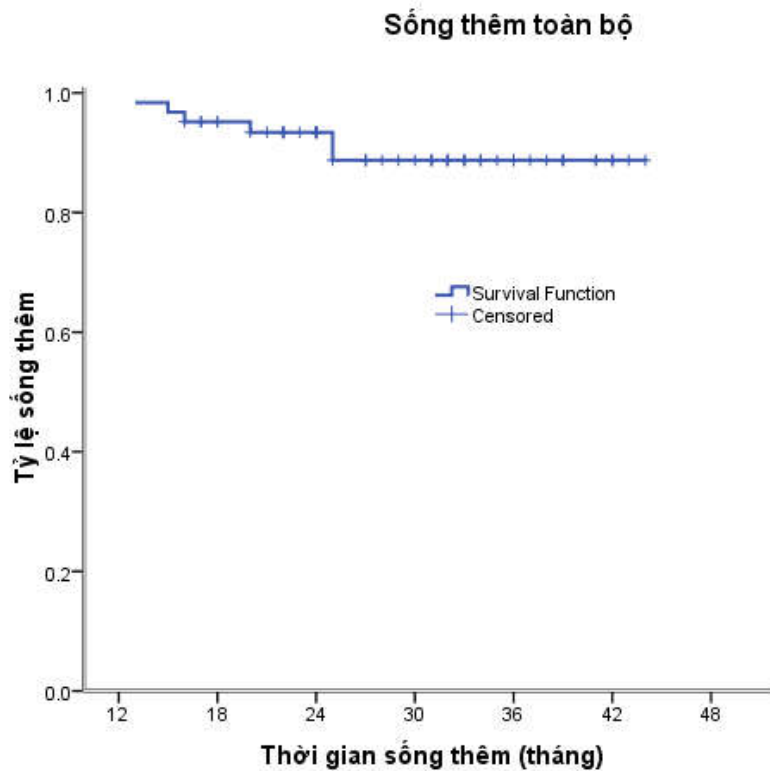
- 100% BN tử vong do bệnh tái phát, không phải do nguyên nhân khác.

- Trong đó: 1 BN di căn xương, 2 BN di căn phổi, 3 BN tái phát tại chỗ.

Bảng 3.15. Sống thêm toàn bộ

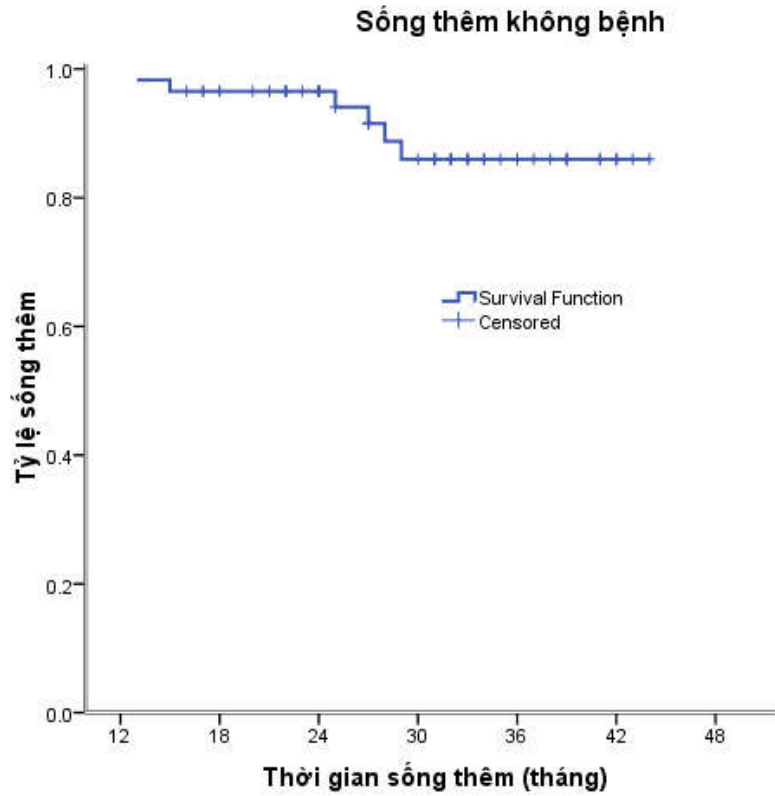
Sống thêm theo Kaplan-Meier	Sống thêm (tháng)	Tỷ lệ sống thêm (%)			
		12 tháng	24 tháng	36 tháng	44 tháng
Toàn bộ	41,3	100	93,4	88,7	88,7

Nhận xét: Đến thời điểm dừng nghiên cứu có 6 BN tử vong. Thời gian sống thêm trung bình là 41,3 tháng. Phần lớn BN tử vong trong 2 năm đầu.

**Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ**

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

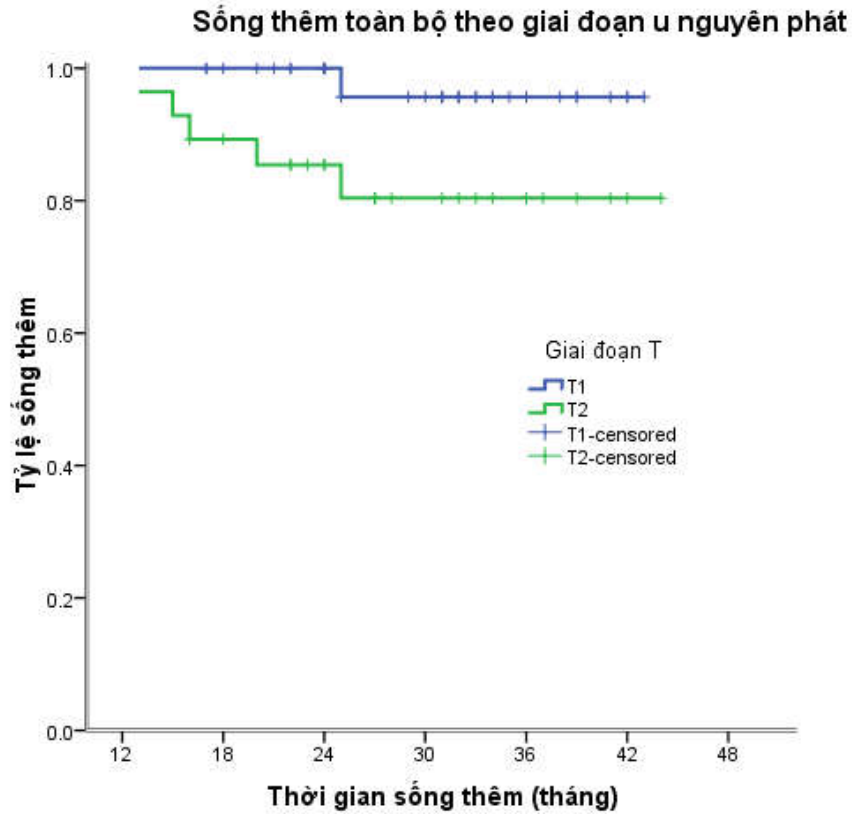
3.2.3.2. Sống thêm không bệnh



Biểu đồ 3.5. Sống thêm không bệnh

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

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



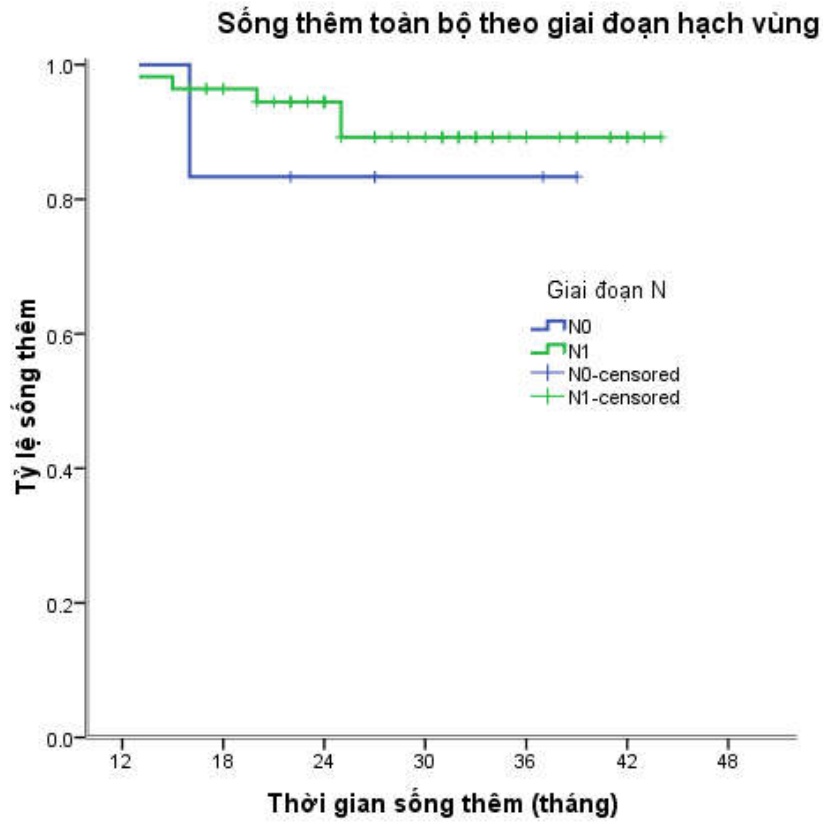
Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn u nguyên phát

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo giai đoạn u:

- T1 (chưa XLKCH): **95,7%**

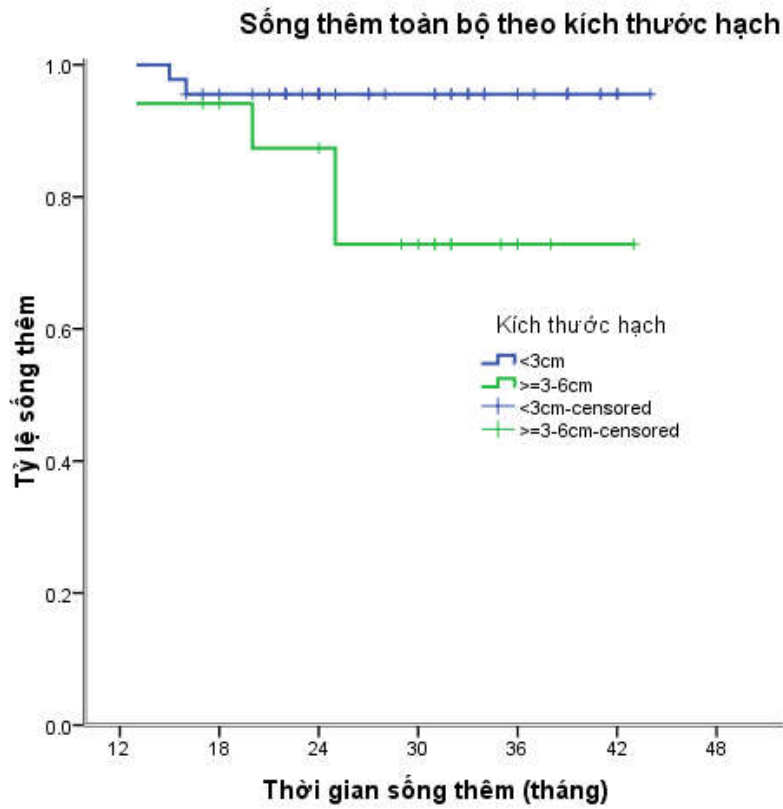
- T2 (XLKCH): **80,4%**

Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo giai đoạn T khác biệt có ý nghĩa thống kê với **p=0,047**.



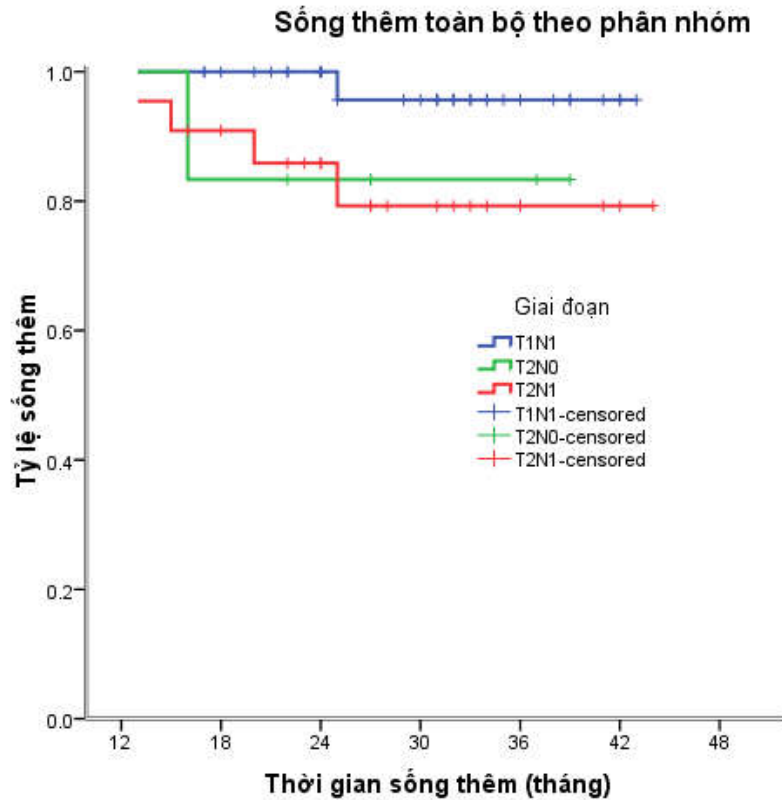
Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch vùng

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



Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch

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

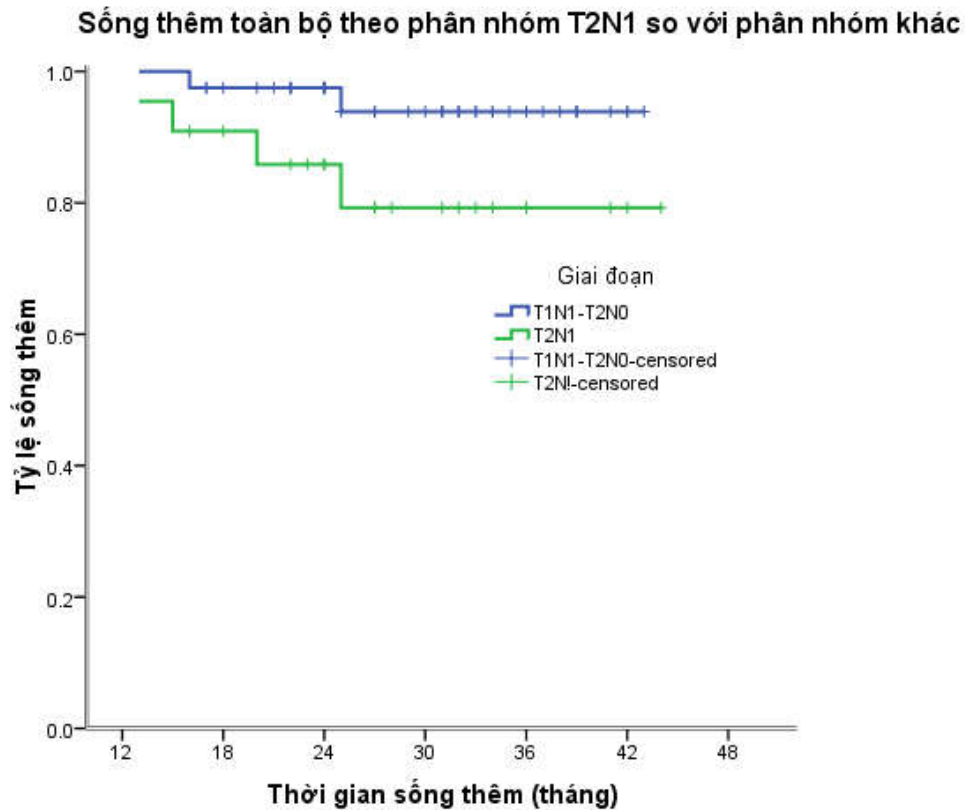


Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ theo phân loại dưới nhóm

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo phân loại dưới nhóm:

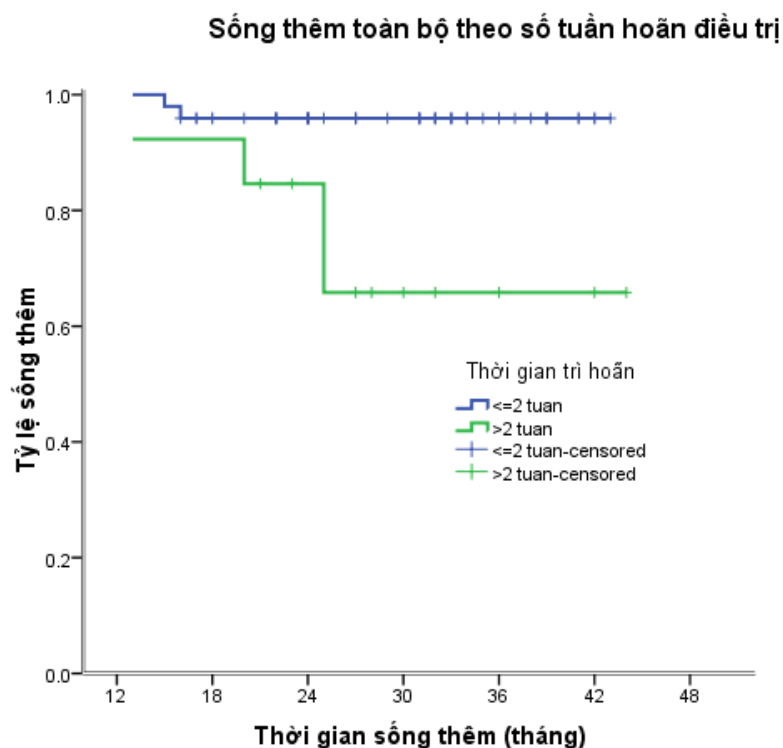
- T1N1: **95,7%**; T2N0: 83,3%; T2N1: **79,3%**

- Xu hướng sống thêm dài hơn ở phân nhóm T1N1 và T2N0, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,137$.



Biểu đồ 3.10. Sống thêm toàn bộ theo phân nhóm T2N1 so với các phân nhóm khác

Nhận xét: Khi xét tỷ lệ sống thêm theo phân nhóm có 2 yếu tố nguy cơ cao T2 và N1 so với phân nhóm T1N1 và T2N0, tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ có sự khác biệt rõ rệt hơn (93,9% so với 79,3%) tuy nhiên chưa thật sự có ý nghĩa thống kê ($p=0,085$).



Biểu đồ 3.11. Sống thêm toàn bộ theo thời gian trì hoãn điều trị

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

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

Bảng 3.16. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

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

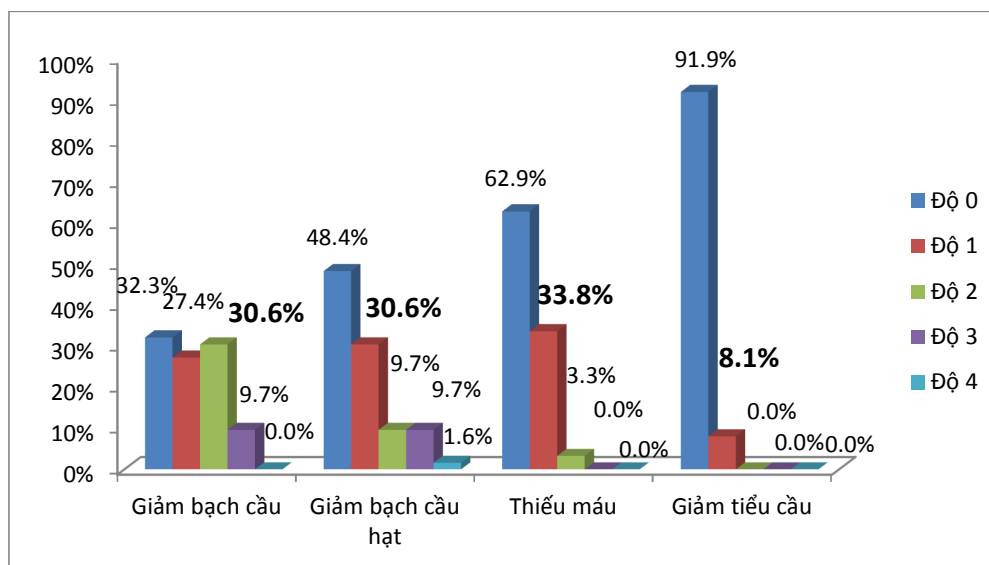
Nhận xét: Trong ba yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến sống thêm toàn bộ, yếu tố kích thước hạch và xâm lấn khoảng cận hầu có giá trị tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm.

3.2.4. Đánh giá độc tính của phác đồ

3.2.4.1. Độc tính cấp

Bảng 3.17. Độc tính cấp trên huyết học

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

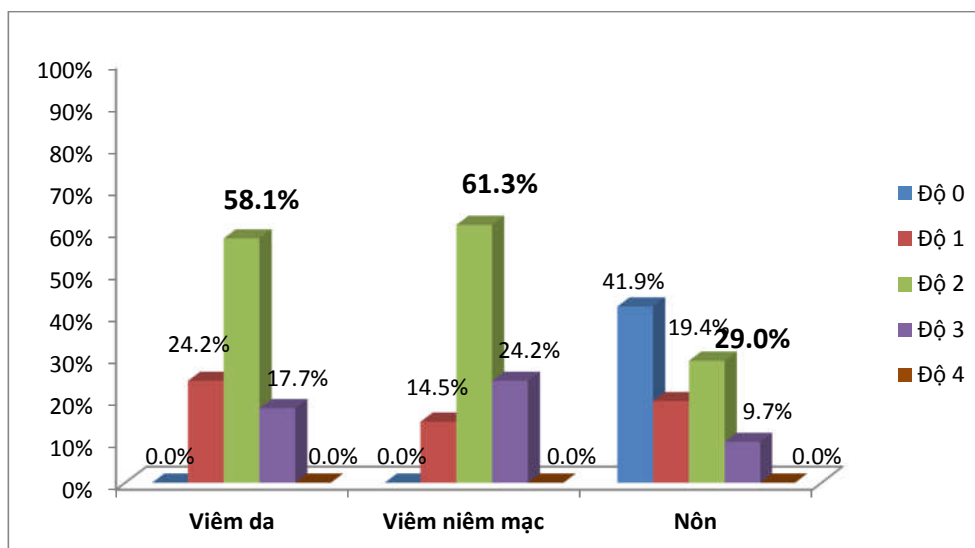


Biểu đồ 3.12. Độc tính huyết học cấp

Nhận xét: Hạ bạch cầu độ 2 gặp nhiều nhất (30,6%). Hạ bạch cầu hạt chủ yếu gặp độ 1 (30,0%). Thiếu máu gặp ở 37,1%, trong đó chủ yếu gặp thiếu máu độ 1 (33,8%). Giảm tiểu cầu chỉ gặp 8,1% BN và chỉ gặp độ 1.

Bảng 3.18. Độc tính cấp ngoài huyết học

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	0	0	15	24,2	36	58,1	11	17,7	0	0
Viêm niêm mạc	0	0	9	14,5	38	61,3	15	24,2	0	0
Nôn	26	41,9	12	19,4	18	29,0	6	9,7	0	0

**Biểu đồ 3.13. Độc tính cấp ngoài huyết học****Nhận xét:**

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

3.2.4.2. *Biến chứng muộn***Bảng 3.19. Biến chứng muộn**

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

Nhận xét:

- Phần lớn BN gặp biến chứng khô miệng (91,1%); trong đó độ 2 gặp nhiều nhất (35,7%).

- Xơ hóa da gặp 48,2%; chủ yếu độ 1 (32,1%).

- Khít hàm gặp 16,1%, chủ yếu là độ 1 (10,7%).

- Không gặp biến chứng nào ở độ 4.

3.2.5. *Chất lượng cuộc sống*3.2.5.1. *Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30***Bảng 3.20. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30**

Chất lượng cuộc sống	Điểm trung bình (SD)
<i>Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể</i>	61,1 (18,3)
<i>Điểm chức năng</i>	
Chức năng hoạt động	80,5 (18,6)
Chức năng làm việc	68,2 (25,1)
Chức năng cảm xúc	75,0 (21,4)
Chức năng nhận thức	81,5 (21,1)
Chức năng xã hội	66,9 (18,1)

Chất lượng cuộc sống	Điểm trung bình (SD)
<i>Điểm triệu chứng</i>	
Mệt mỏi	29,8 (26,6)
Nôn, buồn nôn	4,6 (13,9)
Đau	16,0 (21,2)
Khó thở	9,3 (21,9)
Mất ngủ	20,9 (27,7)
Chán ăn	39,5 (29,0)
Táo bón	4,9 (15,1)
Tiêu chảy	1,9 (7,7)
Vấn đề tài chính	48,8 (30,1)

Nhận xét:

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

3.2.5.2. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35**Bảng 3.21. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35**

Triệu chứng	Điểm (SD)	Triệu chứng	Điểm (SD)
Đau miệng	15,2 (20,3)	Nước bọt quánh	49,3 (25,6)
Khó nuốt	23,5 (21,1)	Ho	19,8 (29,3)
Vị giác và khứu giác	20,4 (27,9)	Cảm giác ồm	25,9 (27,2)
Lời nói	16,9 (25,3)	Dùng thuốc giảm đau	7,4 (26,4)
Ăn nơi công cộng	20,5 (20,8)	Dinh dưỡng bổ sung	24,1 (43,1)
Giao tiếp nơi công cộng	14,1 (17,6)	Ăn qua sonde	0,0

Triệu chứng	Điểm (SD)	Triệu chứng	Điểm (SD)
Vấn đề răng	34,5 (34,2)	Giảm cân	31,5 (46,8)
Há miệng	10,5 (22,3)	Tăng cân	11,1 (31,7)
Khô miệng	59,3 (29,4)		

Nhận xét:

- Các chỉ số không tốt lần lượt là: khô miệng (59,3); nước bọt quánh (49,3); răng miệng (34,5); giảm cân (31,5); cảm giác ồm (25,9); khó nuốt (23,5); dinh dưỡng bổ sung (24,1).

- Các chỉ số tốt là: dùng thuốc giảm đau (7,4); há miệng (10,5).

3.2.5.3. So sánh các chỉ số về chất lượng cuộc sống theo một số yếu tố

Bảng 3.22. So sánh chỉ số QLQ C30 theo một số yếu tố

		CLCS tổng thể		Chức năng hoạt động		Chức năng làm việc		Chức năng cảm xúc		Mệt mỏi		Mất ngủ		Chán ăn		Vấn đề tài chính		
		TB	p	TB	p	TB	TB	p	TB	p	TB	p	TB	p	TB	p	TB	p
		Giới	Nam	63,7	0,62	81,7	0,90	29,7	0,97	18,6	0,41	39,2	0,92	44,1	0,14	71,0	0,38	84,8
	Nữ	56,7		78,3		30,0		25,0		40,0		56,7		63,3		75,8		
Tuổi	<50	70,4	0,00	89,1	0,00	18,1	0,00	11,1	0,00	33,3	0,11	45,7	0,45	70,4	0,53	88,3	0,01	
	≥50	51,9		71,9		41,6		30,8		45,7		51,8		66,0		74,7		
Sống thêm	<24 tháng	65,2	0,41	81,8	0,79	27,3	0,72	24,2	0,66	24,0	0,50	42,4	0,44	78,8	0,11	86,4	0,39	
	≥24 tháng	60,1		80,2		30,5		20,1		43,4		50,4		65,5		80,2		
Giai đoạn	T1N1	62,1		81,2		28,3	0,53	21,9	0,70	38,6	0,72	48,2	0,84	67,5		82,0		
	T2N0		0,56		0,65										0,76		0,77	
	T2N1	58,9		78,8		33,3		18,7		41,7		50,0		69,7		80,2		

Nhận xét: Trong các yếu tố giới, tuổi, giai đoạn và thời gian sống thêm, yếu tố tuổi có ảnh hưởng đến CLCS tổng thể và một số chức năng như chức năng hoạt động, chức năng làm việc và chức năng nhận thức cũng như các triệu chứng mệt mỏi và mất ngủ của BN. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.23. So sánh một số triệu chứng đầu cổ QLQ H&N35 theo một số yếu tố

		Khó nuốt		Vấn đề răng		Khô miệng		Nước bọt quánh		Cảm giác ôm		Dùng thuốc giảm đau		Há miệng	
		TB	p	TB	p	TB	p	TB	p	TB	p	TB	p	TB	p
Giới	Nam	22,3	0,60	32,3	0,54	57,8	0,64	51,9	0,34	20,6	0,06	8,8	0,61	9,8	0,77
	Nữ	25,4		38,3		61,7		45,0		35,0		5,0		11,7	
Tuổi	<50	17,6	0,04	27,1	0,11	51,8	0,06	43,2	0,07	14,8	0,00	0,00	0,03	9,9	0,84
	≥50	29,3		41,9		66,7		55,5		37,0		14,8		9,9	
Sống thêm	<24 tháng	25,0		33,3		51,5		48,4		24,2		9,3		9,1	
	≥24 tháng	23,1	0,78	34,8	0,89	61,2	0,33	49,6	0,89	26,3	0,82	6,9	0,81	10,8	0,81
Giai đoạn	T1N1	22,1		34,2		61,4		50,9		22,8		7,9		12,3	
	T2N0		0,48		0,90		0,41		0,51		0,19		0,83		0,36
	T2N1	26,6		35,4		54,1		45,8		33,3		6,2		7,2	

Nhận xét: Yếu tố tuổi cũng có ảnh hưởng đến vấn đề khô miệng, cảm giác ôm, cũng như vấn đề dùng thuốc giảm đau của BN một cách có ý nghĩa (**p<0,05**).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.1. Tuổi và giới

Ung thư vòm mũi họng là bệnh hiếm gặp ở hầu hết các nước trên thế giới, nhưng hay gặp ở các nước Đông Nam Á, các nước vùng Maghrab (Algeria, Morocco, Tunisia), vùng Bắc cực và các vùng cận Bắc cực của các nước Bắc Mỹ và Greenland. Vùng dịch tễ chính lần lượt là khu vực nam Trung Quốc, các nước Bắc Phi nói tiếng Amazigh và Ả rập, người Eskimo [24].

Theo các nghiên cứu, UTMH có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Ở châu Á, nơi có vùng dịch tễ của bệnh, tỷ lệ mắc cao ở độ tuổi trưởng thành, với đỉnh cao 45-55 tuổi và sau đó giảm dần. Trong khi đó ở các vùng nguy cơ thấp, không tính đến vị trí địa lý, đỉnh cao thứ nhất là ở độ tuổi 15-24, đỉnh thứ hai là 65-79. Ở tất cả các khu vực, đỉnh cao thứ hai có tỷ lệ mắc cao hơn đỉnh cao thứ nhất. Theo Wei (2010), ở Trung Quốc, một trong những nước có tỷ lệ mắc UTMH cao nhất thế giới, tỷ lệ mắc tăng nhanh ở độ tuổi 20-29, sau đó đạt đỉnh cao ở độ tuổi 60-64 [115]. Ở các nước có nguy cơ mắc trung bình như Việt Nam, Thái Lan, Malaysia, có 2 đỉnh cao hay gặp, một là ở tuổi thanh thiếu niên (15-24) hai là độ tuổi trung niên (45-60) [24]. Nghiên cứu của chúng tôi, cũng gặp đỉnh cao ở độ tuổi 40-59 (66,2%), không có sự khác biệt về lứa tuổi được chẩn đoán ở giai đoạn II so với các nghiên cứu khác ở cùng giai đoạn và so với các giai đoạn khác ở các nghiên cứu [17],[25],[49],[109].

Về giới, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy UTMH thường gặp ở nam với tỷ lệ nam/nữ là 1,8/1, tuy nhiên tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ của một số tác giả trong nước, như 2,7/1 theo Ngô Thanh Tùng [49]; 1,97/1 theo Bùi Vinh Quang [109], 2/1 theo Lê Chính Đại [25], đây cũng là tỷ lệ thường gặp theo các tác giả trên thế giới (2/1-3/1) [24],[115]. Trong nghiên cứu của

chúng tôi với giai đoạn II, sớm hơn so với các tác giả trong nước khác (III, IVA, IVB), tỷ lệ nam/nữ thấp hơn có thể là do nữ giới thường quan tâm đến sức khỏe của bản thân hơn nam giới, vì vậy phát hiện bệnh sớm hơn.

4.1.2. Thời gian phát hiện, lý do khám và các triệu chứng cơ năng

Ung thư vòm mũi họng là bệnh tương đối khó phát hiện khi ở giai đoạn sớm do các triệu chứng ban đầu dễ nhầm với các bệnh lý tai mũi họng thông thường khác nên số lượng BN đến viện ngay khi có triệu chứng đầu tiên thường ít. Theo các nghiên cứu, BN UTVMH thường đến viện trong khoảng thời gian 3- 6 tháng kể từ khi phát hiện bệnh. Theo Ngô Thanh Tùng (2001), tỷ lệ bệnh nhân đến viện từ khi phát hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện từ 3-6 tháng chiếm 31,1%, 7-12 tháng là 32,2%, dưới 3 tháng chỉ gặp 24,3% [49]. Trong nghiên cứu khác ở các giai đoạn muộn hơn (III, IVA, IVB), thời gian BN đến viện phổ biến từ 3-6 tháng. Bùi Vinh Quang: < 3 tháng là 36%, 3-6 tháng: 40% [109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN đến viện dưới 3 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên gặp nhiều hơn (56,5%), điều này phù hợp vì giai đoạn trong nghiên cứu của chúng tôi là II, sớm hơn các nghiên cứu khác.

Triệu chứng cơ năng đầu tiên có thể gặp ở các BN UTVMH là đau đầu, ù tai, ngạt tắc mũi, chảy máu mũi, nổi hạch cổ. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu, xét chung cho tất cả các giai đoạn hoặc riêng cho giai đoạn từ III-IVB, phần lớn các BN xuất hiện triệu chứng đầu tiên là nổi hạch cổ. Theo Ngô Thanh Tùng, triệu chứng nổi hạch cổ là 53,7% [49]; Lê Chính Đại: 56,17% [25], Bùi Vinh Quang: 60,3% [109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nổi hạch cổ chỉ chiếm 33,9%, cũng là do các BN mới ở giai đoạn II, hạch chưa có hoặc nhỏ nên BN khó phát hiện.

Khi BN đến viện, các biểu hiện lâm sàng của bệnh phụ thuộc vào vị trí, mức độ xâm lấn của khối u và tình trạng di căn xa. Triệu chứng thường gặp

vẫn là nổi hạch cổ, đau đầu và ù tai. Hạch cổ vẫn là triệu chứng phổ biến nhất khiến BN đi khám và khoảng 43% BN có hạch cổ khi đến viện. Thường gặp là có hạch cổ cùng bên ở vị trí cao, trong đó hạch Kuttner bị tổn thương sớm nhất. Một số trường hợp nổi hạch cổ 2 bên hoặc hạch cổ bên đối diện. Triệu chứng mũi với biểu hiện ngạt tắc mũi một bên thời kỳ đầu không thường xuyên, thời gian sau liên tục. Kèm theo có thể có chảy máu mũi, xì ra nhầy lẫn máu do hoại tử u. Triệu chứng tai thường gặp nhất là nghe kém do tràn dịch tai giữa gây ra bởi tắc nghẽn ống Eustachian, hay gặp kèm theo ù tai tiếng trầm ở một bên [27],[29].

Bộ ba triệu chứng nổi hạch cổ, đau đầu, ù tai, theo một số tác giả là: 90,8%; 70,3; 75,6 (Lê Chính Đại) [25]; 97%; 59,2; 59,2% (Bùi Vinh Quang) [109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 triệu chứng này là phổ biến, với tỷ lệ lần lượt là 90,3%; 62,9%; 54,8%; thứ tự này cũng phù hợp với các tác giả. Vì đã loại trừ giai đoạn muộn, nên nghiên cứu của chúng tôi không có biểu hiện liệt thần kinh sọ.

4.1.3. Đặc điểm u nguyên phát

**Hình thái đại thể*

Qua nội soi chúng tôi phát hiện được tổn thương đại thể của u vòm có 3 loại là dạng sùi, phối hợp sùi loét và thể dưới niêm. Trong đó, dạng sùi chiếm tỷ lệ cao nhất là 74,2%, phù hợp với các nghiên cứu khác như của Ngô Thanh Tùng (58,9%) [49], Lê Chính Đại (77,17%) [25], Bùi Vinh Quang (85,7%) [109]. Tiếp đến là dạng phối hợp (21,0%) và dưới niêm (4,8%); tương tự như Lê Chính Đại (14,2%; 6,8%) [25] và Bùi Vinh Quang (9,2%; 4,1%) [109]. Theo các nghiên cứu, rất hiếm gặp dạng loét đơn thuần, tỷ lệ này chỉ chiếm khoảng 1% [25],[49],[109]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không gặp trường hợp nào thể loét đơn thuần.

** Lan tràn của tổn thương:*

Theo phân loại của UICC/AJCC 2010, giai đoạn II bao gồm các phân nhóm T1N1M0-T2N0M0 và T2N1M0. Trong giai đoạn này, T2 và N1 là hai yếu tố quan trọng, có giá trị tiên lượng cho di căn và tái phát của UTVMH giai đoạn II.

T2 được xác định khi BN có tổn thương u XLKCH. Đây chính là yếu tố tiên lượng xấu trong UTVMH vì có sự tương quan giữa XLKCH và di căn xa. Xâm lấn khoang mỡ bên hầu xảy ra khi tổn thương lan ra phía sau bên và thường thâm nhập sâu qua cơ nâng khẩu cái và mạc nền hầu liên quan đến cơ căng khẩu cái và khoang mỡ bên hầu. U có thể chèn ép vòi nhĩ gây tràn dịch tai giữa và xoang chũm. Sự lan tràn ra phía sau bên có thể xâm lấn tới khoang cảnh và bao lấy động mạch cảnh. Khi tổn thương lan về phía nền sọ và bề mặt lỏng lẻo của khoang cận hầu thì tỷ lệ di căn xa sẽ tăng lên một cách có ý nghĩa. Mức độ XLKCH càng nhiều thì nguy cơ di căn xa càng cao [11], [84], [85].

Với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh tiên tiến hiện nay như CT Scanner, MRI hay PET/CT, chẩn đoán XLKCH không còn gặp khó khăn. Tuy nhiên, mức độ chính xác của các phương pháp trong việc xác định tổn thương còn khác nhau. So với ST Scanner, MRI với độ tương phản về không gian và phần mềm tốt hơn, nên có ưu thế trong việc xác định XLKCH. Trong khi đó, PET/CT có thể chẩn đoán quá mức tổn thương do PET/CT kém hơn trong việc phân giải phần mềm và phân biệt giữa sự chèn ép của u từ vị trí u xâm nhập [37].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán có 32/62 BN (51,6%) BN được chỉ định MRI và 29/62 (46,8%) chụp CT Scanner, 1(1,6%) chụp PET/CT. Tỷ lệ XLKCH tính chung cho tất cả các giai đoạn trong các nghiên cứu khá cao, như nghiên cứu của Xiao là 82,7% [86]; của Tang là 72,1% [116]; theo Xu, tỷ lệ XLKCH của BN ở giai đoạn T2 trong hai nhóm nghiên cứu là 81,5% và 85,1% [17]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy XLKCH là 28/62

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

4.1.4. Đặc điểm hạch cổ di căn

Vòm mũi họng, cũng như một số vị trí giải phẫu khác vùng đầu cổ, có một mạng lưới dẫn lưu bạch huyết rất phong phú nên trong UTVMH, di căn hạch thường xảy ra sớm. Tỷ lệ di căn hạch cổ thường rất cao theo nhiều nghiên cứu. Như theo Bùi Vinh Quang là 97% [109], Lê Chính Đại là 90,8% [25]. Và theo một phân tích tổng hợp gần đây của Ho (2012), tỷ lệ này là 84,9% [117]. Ở nghiên cứu của chúng tôi, 33,9% các trường hợp có hạch cổ là triệu chứng đầu tiên, nhưng đến khi thăm khám, đã có tới 90,3% có di căn hạch, điều này một lần nữa khẳng định, di căn hạch cổ trong UTVMH rất hay gặp và thường xuất hiện sớm.

Trong mạng lưới bạch huyết của vùng vòm mũi họng, dẫn lưu bạch huyết thành bên của hầu là rất quan trọng, con đường này dẫn lưu bạch huyết cho thành bên vòm mũi họng rồi đổ vào nửa ngoài của nhóm hạch cổ sâu trên hoặc đổ vào nhóm hạch sau hầu bên [118]. Điều này giải thích cho việc di căn hạch chặng đầu tiên trong UTVMH thường là hạch sau hầu và hạch nhóm II. Hạch sau hầu được coi là hạch cửa của UTVMH [119]. Di căn hạch sau hầu có giá trị tiên lượng cũng như liên quan đến cách thức điều trị, liên quan tới di căn xa và có giá trị tiên đoán cho tỷ lệ sống thêm không di căn xa [120],[121],[122]. Do vị trí ở sâu nên hạch sau hầu chỉ có thể phát hiện bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CT Scanner và MRI hay PET/CT. MRI có thuận lợi hơn CT Scanner về khả năng phân biệt các hạch sau hầu phía ngoài với khối u nguyên phát ở phía sau ngoài của hầu - mũi. Các hạch sau hầu phía ngoài là những hạch ở vị trí phổ biến nhất UTVMH lan tràn tới và được coi là vị trí thứ nhất của lan tràn di căn. Liên quan của hạch sau hầu hiện nay được xếp loại là N1, dù ở một hoặc cả hai bên.

Theo một số nghiên cứu, tỷ lệ di căn hạch sau hầu chiếm khoảng 70-80%, như theo Ng (2004), tỷ lệ này là 82% [123], Bùi Vinh Quang (2012): 53,1% [109]; Ho (2012): 69,4% [117]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, di căn hạch sau hầu chiếm tỷ lệ thấp hơn (37,7%), có thể do trong nghiên cứu này giai đoạn bệnh sớm hơn và tỷ lệ sử dụng MRI để phát hiện tổn thương tại vòm và hạch cổ chưa được cao nên còn bỏ sót hạch sau hầu.

Vị trí tiếp theo của di căn hạch cổ thường gặp nữa là hạch nhóm II và III. Theo Ng (2004), tỷ lệ di căn hạch nhóm II là 95,5% [123]; tỷ lệ này theo Lê Chính Đại là 66,41% [25] và theo Bùi Vinh Quang là 83,7% [109]; Wang (2008) là 93,2% [118]; Ho (2012): 70,4% [117]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, di căn hạch nhóm II là chủ yếu (87,5%), hạch nhóm III là 7,1%, nhóm I chỉ gặp 5,4%. Điều này cũng phù hợp bởi vì hạch cổ cao thường là chằng hạch cổ bị di căn sớm và nghiên cứu của chúng tôi chỉ dừng lại ở mức N1 nên không gặp các mức di căn hạch khác.

Kích thước hạch là yếu tố quan trọng, nó dường như liên quan với sự lan tràn của khối u. Chính vì vậy, các tác giả đã lấy kích thước hạch là một trong những tiêu chí để phân loại giai đoạn N của UTMH. Theo phân loại N trong UTMH, kích thước hạch trong phân nhóm N1 là ≤ 6 cm, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu gặp các BN có kích thước hạch < 3 cm (89,3%). Có thể do ở những trường hợp hạch ≥ 3 cm-6 cm, mặc dù vẫn ở phân nhóm N1, nhưng phần lớn tổn thương u đã lan rộng không còn khu trú ở giai đoạn T2. Cũng tương tự như trong nghiên cứu của Du và cs (2016): nhóm kích thước hạch < 3 cm chiếm 91,2%, và nhóm ≥ 3 -6 cm chiếm 8,8% trong số các BN UTMH giai đoạn II; tác giả cũng cho thấy kích thước hạch tương quan có ý nghĩa với tỷ lệ sống thêm 3 năm không di căn xa và 3 năm không bệnh (95,5% so với 84,6% và 90,3% và 76,9%) [124].

** Phân loại TNM theo UICC/AJCC 2010*

Trong nghiên cứu của chúng tôi do không tổng hợp được số liệu của tất cả các giai đoạn trong UTVMH nên chưa xác định được tỷ lệ BN UTVMH giai đoạn II trong tổng số các BN UTVMH đến khám. Trong số các BN này, T1N1 chiếm 54,8%, T2N0: 9,7%; nhóm có 2 yếu tố nguy cơ cao T2N1: 35,5%. Có thể tỷ lệ này chưa thực sự phản ánh đúng tình trạng giai đoạn của BN với lý do như tác giả đã đề cập ở phần trước đó là tỷ lệ sử dụng MRI trong chẩn đoán còn chưa cao, nên việc đánh giá các tổn thương xâm lấn phạm mềm chưa được đầy đủ.

4.1.5. Đặc điểm mô bệnh học

Cách xếp loại mô bệnh học của UTVMH được đề cập đến từ những năm đầu thế kỷ 20. Trải qua nhiều lần thay đổi, phân loại quốc tế đầu tiên của Tổ chức y tế thế giới (WHO) từ năm 1978 chia mô bệnh học UTVMH làm 3 thể chính: ung thư biểu mô tế bào vảy (WHO I), ung thư biểu mô không sừng hóa (WHO II) và ung thư biểu mô không biệt hóa (WHO III). Qua các giai đoạn sửa đổi tiếp cho đến năm 2005, phân loại cập nhật này vẫn chia hai loại ung thư biểu mô không biệt hóa và biệt hóa nhưng thêm vào một loại hiếm gặp hơn là ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy [125]. Phân loại này cũng được sử dụng cho đến nay.

Sự khác nhau về tỷ lệ phân loại mô bệnh học còn gặp ở các vùng địa lý khác nhau. UTVMH có mối quan hệ chặt chẽ với nhiễm EBV, điều này đã được khẳng định từ các quan sát cho thấy bệnh rất hiếm gặp ở các nước phương Tây, nhưng thường thấy ở cộng đồng người Trung Quốc sống ở khu vực miền Nam Trung Quốc. Nguyên nhân gây bệnh UTVMH rất phong phú, bao gồm yếu tố do gen, nhiễm EBV và chế độ ăn [126]. Mô bệnh học chính của UTVMH ở các vùng dịch tễ của bệnh như Trung Quốc hay các nước Đông Nam Á. Trong khi EBV được phát hiện chính ở ung thư biểu mô không

biệt hóa không kể khu vực dịch tế thì sự liên quan của nó với ung thư biểu mô vảy sừng hóa là không chặt chẽ, đặc biệt là ở các vùng không mang tính dịch tế [127]. Nằm ở khu vực Đông Nam Á, Việt Nam cũng có tỷ lệ UTVMH loại ung thư biểu mô không biệt hóa khá cao, khoảng gần 80%-90% theo nhiều nghiên cứu. Như theo Ngô Thanh Tùng (2001): 92,9% [49]; Bùi Vinh Quang (2012): 99% [109]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như vậy, gặp hầu hết là thể ung thư biểu mô không biệt hóa với tỷ lệ 96,7%.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị

**Xạ trị*

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

Khi tham khảo số liệu của các tác giả khác chúng tôi thấy tỷ lệ tham gia đủ liều xạ dự kiến đều rất cao, mặc dù ở nghiên cứu HXĐT với Cisplatin liều cao tỷ lệ này có thấp hơn một chút. Như theo Đặng Huy Quốc Thịnh (HXĐT dựa trên Cisplatin liều thấp): tỷ lệ tham gia đủ liều xạ là 98,3% [48]; Bùi Vinh Quang (Cisplatin liều cao): 100% [109]; Jagdis (2014): 98% (Cisplatin liều thấp) so với 93% (Cisplatin liều cao) [102]. Liều xạ trung bình ở nhóm Cisplatin liều cao và Cisplatin liều thấp theo Kim (2008) là $68,2 \pm 5,5$ Gy so với $68,4 \pm 6,0$ Gy [101]; Lee (2015): $67,3 \pm 10,0$ so với $68,3 \pm 8,1$ [104].

**Hóa trị*

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

So sánh với phác đồ hóa trị Cisplatin liều cao (100mg/m²) mỗi 3 tuần và hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ liệu trình hóa trị trong giai đoạn hóa xạ đồng thời thường thấp hơn. Như nghiên cứu của Lee (2005) là 52% [68]; Lee (2006) hóa xạ với đa hóa trị là 67% [128]; Al-Sarraf (1998): 70% [6]; ; Xu (2011): 64% [17]; Kim (2008): 84% [101]; Trần Hùng 55,5% [47]; Bùi Vinh Quang: 71,4% [109].

Đối với phác đồ Cisplatin liều thấp hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ các ngày hóa trị thường cao hơn, như theo Chan (2005) là 95,4% [10]; Kim (2008): 92% [101]; Chen (2011): 78,4% [13]; Phạm Lâm Sơn: 76,5% [108]; Đặng Huy Quốc Thịnh: 85,1% [48]. Cũng theo các tác giả này, sự tuân thủ số ngày hóa trị tham gia cũng là một trong các yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập, ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN. Cũng tương tự như các tác giả trên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tham gia đủ 6 ngày hóa trị đạt 85,5%, điều này một phần cho thấy phần lớn BN có khả năng thích ứng được với cách thức phối hợp hóa xạ đồng thời dựa trên Cisplatin liều thấp hàng tuần.

** Trì hoãn điều trị*

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 38,8% BN trì hoãn điều trị dưới 1 tuần, 40,3% hoãn từ 1-2 tuần, 20,9% hoãn điều trị trên 2 tuần. Nhiều tác giả khác cũng ghi nhận các nguyên nhân chủ yếu của kéo dài thời gian XT trong phác đồ phối hợp hóa xạ đồng thời là do các độc tính cấp như giảm bạch cầu, viêm da, viêm niêm mạc [48],[109],[128],[129],[130]. Về cơ bản, tỷ lệ trì hoãn điều trị của các nghiên cứu sử dụng Cisplatin liều thấp hàng tuần thấp hơn so với các nghiên cứu sử dụng Cisplatin liều cao mỗi ba tuần. Cụ thể ở các nghiên cứu sử dụng liều Cisplatin liều thấp như tác giả Phạm Lâm Sơn (2010) tỷ lệ trì hoãn >2 tuần là 19,6% [108]; Kim (2008): 16,7% [101]; Đặng Huy Quốc Thịnh: 13,2% BN trì hoãn từ 3-8 ngày [48]. Còn ở các nghiên cứu dùng Cisplatin liều cao như Kim (2008) tỷ lệ hoãn điều trị trên 2 tuần là

83,3% [101], Trần Hùng (2009): 60,2% [47]. Điều này cũng cho thấy khả năng dung nạp của phác đồ Cisplatin hàng tuần tốt hơn.

4.2.2. Đáp ứng sau điều trị

Nhận xét về các đặc điểm tổn thương và phân tích sống thêm của các BN UTVMH giai đoạn II, các tác giả cho thấy T2 và N1 là hai yếu tố quan trọng có liên quan đến nguy cơ của di căn xa ở BN UTVMH giai đoạn II và XT đơn thuần sẽ là không đủ để điều trị, đặc biệt cho những BN có các yếu tố N1 hoặc/và T2 [13],[83],[88],[131]. Vì vậy các tác giả đã chủ trương kết hợp hóa xạ trị với các cách thức khác nhau nhằm làm tăng hiệu quả điều trị. Các cách thức kết hợp có thể là HTBTT, HXĐT có hoặc không hỗ trợ dựa trên Cisplatin. Trong đó HXĐT được lựa chọn nhiều hơn cả. Phác đồ hóa trị dựa trên Cisplatin cơ bản được lựa chọn là Cisplatin 100mg/m², mỗi 3 tuần hoặc 30mg-40mg/m², hàng tuần, trong 6 tuần; sau đó có hoặc không hỗ trợ bằng 3 đợt phác đồ CF được nhiều nghiên cứu thử nghiệm, cho kết quả ưu việt hơn so với XT đơn thuần. Nghiên cứu của chúng tôi kết hợp hóa trị Cisplatin hàng tuần với XT trên BN UTVMH giai đoạn II.

Ung thư vòm mũi họng, đặc biệt là với thể mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa có đáp ứng điều trị rất tốt với hóa, xạ trị. Vì vậy trong các nghiên cứu (cả với hai cách thức hóa xạ với Cisplatin liều thấp hàng tuần hay Cisplatin liều cao mỗi 3 tuần), đáp ứng điều trị ở mức độ hoàn toàn theo các tác giả tính chung cho các giai đoạn II-IVB đều khá cao. Như theo nghiên cứu trên BN UTVMH giai đoạn II của Chen (2011) tỷ lệ ĐUHT là 99,1% [13]; Xu (2015) là 95,3% [18]. Với giai đoạn III-IVB, các tác giả cũng cho kết quả tương tự, như Al-Sarraf (1990): 89% [132]; Chen (2008): 84,5% [62]; Lê Chính Đại (2007): 74,2% [25]; Đặng Huy Quốc Thịnh (2012): 75,2% [48]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết thúc điều trị có 60/62 BN (96,8%) đạt ĐUHT tại u; 53/56 (94,6%) BN đạt ĐUHT tại hạch; ĐUHT chung cả u và

hạch sau điều trị là 51/56 (93,5%). So với nghiên cứu của hai tác giả trong nước, tỷ lệ đáp ĐUHT trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, là do giai đoạn trong nghiên cứu của chúng tôi sớm hơn.

4.2.3. Thời gian sống thêm

4.2.3.1. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

Trong số 62 BN nghiên cứu, có 4 BN không đạt ĐUHT, có chỉ định điều trị hóa trị hỗ trợ, trong đó có 2 BN đồng ý điều trị hỗ trợ và 2 BN từ chối điều trị hỗ trợ. Với thời gian theo dõi trung bình là $29,0 \pm 8,1$ tháng, dài nhất là 44 tháng, ngắn nhất là 13 tháng, đến thời điểm dừng nghiên cứu chúng tôi có 56/62 BN còn sống, 6 BN tử vong. 100% các trường hợp tử vong đều do bệnh tái phát, không phải do nguyên nhân khác. Với thời gian theo dõi từ 13 đến 44 tháng, chúng tôi thu được kết quả: thời gian sống thêm trung bình 41,3 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm toàn bộ là 100%; 93,4; 88,7%; sống thêm không bệnh 3 năm là 86,0%.

So sánh với các nghiên cứu về xạ trị đơn thuần, chúng tôi thấy về cơ bản, XT đơn thuần là chưa đủ với UTMH giai đoạn II khi cho các kết quả sống thêm thấp hơn, đặc biệt đặc biệt là với phân nhóm T2N1. Điều này đã được báo cáo ở một số nghiên cứu. Heng (1999) xạ trị đơn thuần cho bệnh nhân UTMH giai đoạn I-IVB (UICC/AJCC 1997), trong đó bệnh nhân giai đoạn IIB có 5 năm STTB đạt 74% [133]. Theo Chua (2003), tỷ lệ sống thêm không tái phát, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa 10 năm ở BN UTMH giai đoạn II xạ trị đơn thuần 2D là 60%; 51,5%; 93% và 64%. Trong số này, các BN T1-T2N1 có kết quả xấu hơn T2N0 với tỷ lệ sống thêm không tái phát 5 năm và 10 năm giữa hai nhóm lần lượt 74% và 55%; 66% và 60% so với 59 và 47%; tỷ lệ 10 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng là 81% so với 77% [3]. Tác giả Hong (2000) xạ trị đơn thuần cho bệnh nhân UTMH giai đoạn II (UICC/AJCC 1997) có

kết quả 5 năm STTB là 73% [87]. Cũng với giai đoạn II (UICC/AJCC 1997), Lee và cs (2005) xạ trị đơn thuần cho 5 năm STTB đạt 84% [2], Hay theo Xiao (2009) XT2D UTMH giai đoạn sớm (T1-T2N0-N1M0) có 5 năm STTB cho cả nhóm là 85%; 5 năm STTB của nhóm T2N1 chỉ đạt 73,1% và 5 năm sống thêm không di căn xa là 81,2 ($p < 0,05$). Tác giả thấy XT đơn thuần mang lại hiệu quả cho BN T1N0, T2N0, T1N1 nhưng xấu hơn ở giai đoạn T2N1 với lý do chính của thất bại là di căn xa [88].

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về hiệu quả điều trị trong UTMH chủ yếu tập trung vào giai đoạn III-IVB. Kết quả cho giai đoạn II có ở một vài nghiên cứu. Ngô Thanh Tùng (2001) xạ đơn thuần (Cobalt 60) trên BN giai UTMH tại bệnh viện K, đối với đoạn I, II cho tỷ lệ sống thêm 5 năm là 70,0% [49]; Nguyễn Văn Tuyên (2013) XT gia tốc cho BN giai đoạn I, II (UICC/AJCC 2002) có tỷ lệ 3 năm STTB và STKB là rất cao (100% và 92,4%); 4 năm STTB và STKB là 96,9% và 63,8%; nhưng trong nghiên cứu của tác giả chỉ có 13/126 BN (10,3%) là giai đoạn IIB và tác giả tính gộp kết quả của giai đoạn I và II; với tỷ lệ STKB thì có sự khác biệt hơn giữa giai đoạn I và II (3 năm: 100% so với 90,6% và 4 năm: 100% so với 57,9%) [134].

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

Nghiên cứu	KT xạ	Số BN	Tỷ lệ sống thêm
Chua (2003) [3]	2D	91	T1-T2N1(AJCC 1997), 5 năm sống thêm không tái phát: 55%
Lee (2005) [2]	2D,3D	1101	II (AJCC 1997), 5 năm STTB: 84%
Xiao (2009) [88]	2D	362	II (Trung Quốc 1992) 5 năm STTB: 85,8%; 73,1%

Nghiên cứu	KT xạ	Số BN	Tỷ lệ sống thêm
Xu (2011) [17]	2D	211	T2N1 (AJCC 2002) - 5 năm STTB, STKB: 76,6%; 64,2 %
Ng. T. Tùng (2001) [49]	2D	10	I,II (AJCC 1997) 5 năm STTB: 70%
Chen (2011) [13]	2D	116	II (Trung Quốc 1992) 5 năm STTB: 94,5%
Ng.V.Tuyên (2013) [134]	3D	126	I, II (A,B) (AJCC 2002) 3 năm STTB, STKB: 100%; 92,4%

Việc cải thiện các kết quả sống thêm được thể hiện rõ hơn ở các nghiên cứu về hóa xạ kết hợp theo nhiều cách thức (HXĐT, HXĐT±HTBT hay HTBTT+HXĐT). Nổi bật nhất vẫn là các kết hợp hóa xạ theo kiểu đồng thời Như Xu (2011) khi so sánh giữa HXĐT và XT đơn thuần cho tỷ lệ 5 năm Sống thêm không tái phát cao hơn hẳn ở nhóm HXĐT (91,5% so với 77,3%, $p=0,007$); tỷ lệ 5 năm STTB và STKB cũng hơn cao hơn ở nhóm HXĐT (80,2% so với 76,6%, $p=0,778$; 70,5% so với 64,2%, $p=0,413$) mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê. Phân tích đa biến tác giả cho thấy HXĐT là yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng thời gian sống thêm không tái phát [17]. Chen (2011) cũng cho thấy tỷ lệ 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa ở HXĐT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm XT đơn thuần. Tỷ lệ này lần lượt là: 94,5% so với 85,8%, $p=0,007$; 87,9% so với 77,8%, $p=0,017$; 94,8% so với 83,9%, $p=0,007$. Tuy nhiên tác giả cũng nhận định HXĐT làm tăng tỷ lệ độc tính rõ ràng trên hệ thống tạo huyết và niêm mạc cũng như đường tiêu hóa nhưng ở mức độ chấp nhận được [13]. Nghiên cứu trên 138 BN UTVMH giai đoạn II tại 12 bệnh viện của Hàn Quốc bằng XT đơn thuần và hóa xạ kết hợp, Kang (2015) cũng khẳng định HXĐT cải thiện đáng kể 5

năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng với tỷ lệ 86,2% và 74,4% so với XT đơn thuần [12]. Phân tích tổng hợp đầu tiên về HXĐT trên 2.138 ca UTVMH giai đoạn II của Xu và cs (2017) về XT và HXĐT cho thấy sự khác biệt về STTB (HR=0,67; 95% CI=0,45-0,98; p=0,04) và sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (HR=0,61; 95% CI:0,46-0,80; p=0,0003) [15].

Mặc dù vậy, vấn đề sử dụng hóa trị trong UTVMH giai đoạn II vẫn còn có các quan điểm trái chiều. Cập nhật nghiên cứu MAC-NPC của Collaborative Group (MAC-NPC2) (2015) cho thấy kết quả hóa trị có tác động theo giai đoạn như sau: I, II (hầu hết là giai đoạn II) HR=0,95 (95% CI: 0,65-1,44); Hiệu quả 5 năm STTB tương ứng với 3,6%. Kết quả nghiên cứu không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho giai đoạn sớm. Hơn nữa, việc bổ sung thêm HT không những làm gia tăng chi phí điều trị mà nó còn làm giảm sức nghe của BN [14]. Hay như Pan (2017) cũng nhận xét tương tự khi so sánh giữa XT đơn thuần với HXĐT và HXĐT+HTBT trên BN giai đoạn II. Không có khác biệt về 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không di căn xa: 95,9%; 92,2%; 96,3% (p=0,867); 98,9%; 96,1%; 96,2% (p=0,963) và 98,7%; 94,8%; 98,1% (p=0,328). Khi phân theo các phân nhóm (T1N1, T2N0 và T2N1) hay kỹ thuật xạ, cũng không thấy khác biệt về sống thêm [97],[98].

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

Trong nghiên cứu tổng hợp của Chua (2006) từ 2 nghiên cứu ngẫu nhiên tiến cứu pha III trên 208 BN UTVMH giai đoạn IIB (UICC/AJCC 2002) điều trị HTBTT (Cisplatin, Epirubicin, 5Fluorouracil) + XT so với XT đơn thuần cho kết quả: tỷ lệ 5 năm STTB và sống thêm không di căn xa ở nhóm HTBTT cao hơn so với nhóm XT đơn thuần (STTB: 79% so với 67%,

$p=0,048$); (sống thêm không di căn xa: 86% so với 71%, $p=0,005$) [90]. Nhưng một số tác giả khác lại cho rằng HTBTT là chậm lại quá trình điều trị tại vùng, làm tăng sự nhân lên của tế bào ung thư tại vùng và không tạo được được sự nhạy cảm tia cho tế bào ung thư. Như theo Song (2008) phân tích hồi cứu trên 43 BN UTMH giai đoạn IIB (UICC/AJCC2002) XT đơn thuần so với HTBTT bằng (Cisplatin + 5 Fluourouracil) cho thấy trì hoãn XT tại vùng hơn 81 ngày là lý do làm tăng nguy cơ tái phát một cách có ý nghĩa ($p=0,004$). Tác giả kết luận: HTBTT không mang lại hiệu quả cho điều trị UTMH giai đoạn IIB, và nó đã làm chậm trễ việc XT tại vùng và làm tăng sự phát triển của tế bào ung thư, tăng nguy cơ tái phát tại vùng [16].

Hóa xạ trị đồng thời kết hợp HTBT được áp dụng cho điều trị UTMH tại Đài Loan, Hong Kong và một số quốc gia khác. Các nghiên cứu tiền cứu về HXĐT+HTBT cho thấy đã làm tăng tỷ lệ STTB trong điều trị UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng [2],[6],[7],[91]. Tuy nhiên Kwong và cs trong một phân tích đa biến cho thấy HXĐT là một yếu tố ảnh hưởng độc lập đến thời gian STTB, trong khi đó HTBT không có ý nghĩa với việc làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và thời gian STTB [135]. Và trên thực tế rất ít thấy áp dụng phương pháp này cho điều trị UTMH giai đoạn sớm. Cheng (2000) điều trị UTMH giai I, II bằng XT đơn thuần và HXĐT+HTBT. Tỷ lệ kiểm soát tại vùng 3 năm và STKB ở nhóm XT đơn thuần và hóa xạ lần lượt là 91,7% so với 100% ($p=0,01$); 91,7% so với 96,6% ($p=0,66$). Kết quả cho thấy HXĐT+HTBT đã làm tăng hiệu quả điều trị trên BN UTMH giai đoạn IIB, tương đương với XT đơn thuần ở BN giai đoạn I. Nghiên cứu cũng bị hạn chế vì cỡ mẫu nhỏ, và hiệu quả được quy cho phần lớn là do HT đồng thời. Vấn đề cần chú ý là HXĐT+HTBT làm tăng đáng kể các độc tính [91]. Các tác giả cũng khuyến cáo cần có thêm các nghiên cứu trên phạm vi rộng, đa trung tâm để xác định vai trò của HTBT đối với giai đoạn này.

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

Một số nghiên cứu sử dụng XT IMRT đơn thuần như Wong (2010) điều trị cho 175 BN UTMH (38 BN giai đoạn IIB-UICC/AJCC 2002) bằng IMRT có 3 năm STTB là 90,9% [89]. Nghiên cứu hồi cứu của Lee và cs (2012) trên UTMH giai đoạn II, XT 3D hoặc IMRT không kết hợp HT có tỷ lệ sống thêm đặc hiệu là 95% [44]. Còn Su (2012) thì cho kết quả: 5 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa lần lượt là 97,3%; 97,7% và 97,8%. 5 năm sống thêm không di căn xa theo các phân nhóm T1N0, T2N0, T1N1 và T2N1 là 100%; 98,8%; 100%; và 93,8% ($p=0,125$) [19].

Ngoài ra, các tác giả cũng kết hợp IMRT và hóa trị. Guo (2016) sử dụng IMRT hay IMRT+HT. Tác giả nhận định, IMRT cho kết quả điều trị hoàn hảo cho giai đoạn II. Tuy nhiên, các BN ở phân nhóm khác nhau sẽ có kết quả điều trị khác nhau. Sống thêm không di căn xa là một thất bại chính, đặc biệt với phân nhóm T2N1 [20]. Luo (2014) báo cáo kết quả điều trị UTMH giai đoạn sớm của 69 BN (UICC/AJCC 2002), trong đó có 31 BN giai đoạn IIB. Tác giả thấy 3 năm STTB của BN HXĐT cao hơn so với IMRT đơn thuần (100% so với 81,4%, $p=0,04$); đối với phân nhóm T1-T2N1 (IMRT+/- HT) có 3 năm STTB chỉ đạt 75,0% so với phân nhóm T2N0; còn với phân nhóm T2N1 xạ IMRT đơn thuần, STTB 3 năm là 78,6% thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm T2N1 được HXĐT (100%) với $p<0,05$. Tác giả thấy HXĐT là yếu tố tiên lượng đặc hiệu cho sống thêm không di căn xa, tỷ lệ

kiểm soát tại vùng và STTB ($p < 0,05$) [93]. Nghiên cứu của Guo (2016) với số lượng BN lớn hơn (311 BN) cũng kết luận việc kết hợp thêm hóa trị chỉ có ý nghĩa đối với sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng ($HR=0,263$; 95% CI: 0,083-0,0839; $p=0,024$) [20].

Một số tác giả khác lại thấy HXĐT không những không cải thiện sống thêm so với IMRT đơn thuần trong UTMH giai đoạn II mà còn làm tăng đáng kể tỷ lệ các độc tính của việc kết hợp các phương pháp điều trị. Đó là nhận định của hai tác giả Zhang (Lu Ning Zhang và Fan Zhang) năm 2015, tại Trung tâm Ung thư Đại học Sun Yat-sen Quảng Châu, Trung Quốc [22],[95]. Hay như nghiên cứu của Chen (2016) cũng cho kết quả tương tự như vậy với kết quả 5 năm sống thêm của HXĐT, HXĐT+HTBT, XT đơn thuần lần lượt là: STTB (93,9%; 95,0%; 95,2%; $p=0,937$), sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (96,8%; 94,9%; 93,0%; $p=0,756$), sống thêm không di căn xa (91,1%; 97,5%; 100%; $p=0,185$) [96]. Xu (2017) trong phân tích tổng hợp về XT và HXĐT thấy HXĐT và IMRT đơn thuần có kết quả tương tự về STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng cũng như sống thêm không di căn xa [15]. Hay gần đây nhất, Liu (2018) tổng hợp 7 nghiên cứu trên 1.302 BN UTMH giai đoạn II cũng khẳng định kết hợp HT không cải thiện sống thêm so với IMRT đơn thuần qua các con số cụ thể: STTB ($HR=1,17$; 95% CI 0,73–1,89; $p=0,508$); sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng ($HR=0,76$; 95% CI 0,38–1,50; $p=0,430$); sống thêm không di căn xa ($HR=0,89$; 95% CI 0,33–2,41; $p=0,816$), sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng ($HR=1,03$; 95%CI 0,95–1,12; $p=0,498$) [99].

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

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

Mặc dù NCCN khuyến nghị điều trị HXĐT có hay không kết hợp với HTBT cho BN UTMH giai đoạn II, nhưng chưa có hướng dẫn về việc lựa chọn phương thức hóa trị nào phù hợp nhất, Cisplatin hàng tuần hay Cisplatin mỗi 3 tuần. Trong đó, Cisplatin mỗi 3 tuần đã được nhiều nghiên cứu áp dụng trong điều trị UTMH. Bên cạnh hiệu quả kiểm soát di căn xa được khẳng định, phác đồ này gặp phải một số hạn chế về mức độ độc tính do sử dụng Cisplatin liều cao. Sự phù hợp hơn của Cisplatin hàng tuần đã được các một số các tác giả đề cập đến. Cách thức phối hợp với Cisplatin liều thấp hàng tuần đã cho thấy hiệu quả trong việc kiểm soát bệnh cũng như có tỷ lệ dung nạp cao ở BN. Một số nghiên cứu của các nước thành viên thuộc Diễn đàn hợp tác châu Á (FNCA) gồm Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc, Malaysia, Indonesia, Philippines, Thái Lan và Việt Nam đã thí điểm đánh giá độc tính của HXĐT với Cisplatin liều thấp hàng tuần cho UTMH giai đoạn III-IVB. Kết quả cho thấy có đến 96% BN hoàn tất điều trị, với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 86% [48].

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

Tác giả Kim (2008) so sánh hai phương thức HT kết hợp với XT 2DRT trên các BN UTMH giai đoạn II-IVB, tác giả kết luận rằng, Cisplatin hàng tuần phù hợp hơn ở chỗ nó làm giảm quá trình ngừng điều trị xạ và giảm các độc tính [101]. Lu (2010) trong một thử nghiệm pha II sử dụng Cisplatin 40mg/m² phối hợp với IMRT đồng thời trên 22 bệnh nhân giai đoạn IIB-IVB có tỷ lệ STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không

di căn xa lần lượt là 95,5%; 95,5% và 100% [136]. Jagdis (2014) XT 3DCRT và IMRT đồng thời với Cisplatin mỗi ba tuần (Cisplatin 100mg/m²) và hàng tuần (Cisplatin 30mg/m²) cũng không thấy có sự khác biệt về STTB và tỷ lệ độc tính giữa hai nhóm [102]. Còn theo tác giả Tao và cs (2014), HXĐT (IMRT) với Cisplatin hàng tuần và 3 tuần cho kết quả ngang nhau về 5 năm STTB (85,2% so với 78,9%; p>0,05). [103]. Lee (2015) so sánh hai phương thức trên 109 BN giai đoạn II-IVB (BN giai đoạn II chiếm 28,3%). Với 3 năm STTB 90,8% cho nhóm điều trị Cisplatin hàng tuần và 91,0% cho nhóm Cisplatin mỗi ba tuần, tác giả nhận định phác đồ Cisplatin hàng tuần có liên quan tới việc cải thiện chất lượng cuộc sống và tương đương so với phác đồ 3 tuần về hiệu quả và độc tính [104]. Nghiên cứu gần đây của Su và cs (2015) kết hợp HT đồng thời với IMRT trên 249 BN UTMH giai đoạn II, cũng cho thấy HXĐT cho kết quả tương tự với XT đơn thuần, đối với nhóm điều trị bằng Cisplatin 3 tuần có cải thiện 5 năm STTB (98,4% so với 81,9%; p=0,013) và sống thêm không di căn xa (96,9 so với 84,4%; p=0,043), tuy nhiên, không cải thiện 5 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng (96,8% so với 90,4%; p=0,150) [100].

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

Qua tham khảo kết quả của các nghiên cứu điều trị UTMH giai đoạn II, chúng tôi thấy phần lớn các tác giả ủng hộ việc phối hợp HT với XT để có thể khắc phục điểm yếu của XT trong vấn đề khống chế di căn xa đặc biệt ở phân nhóm có hai yếu tố tiên lượng xấu T2N1. Nghiên cứu của chúng tôi cũng góp phần khẳng định về hiệu quả của việc kết hợp này, đặc biệt là so với

kết quả XT đơn thuần của các tác giả trong nước. Tuy nhiên, khi so với các nghiên cứu hóa xạ kết hợp, do sự hạn chế về thời gian theo dõi, cũng như chưa có sự đồng nhất về các đặc điểm của BN giữa các nghiên cứu như thể mô bệnh học, cũng như sự khác nhau về thể trạng, chủng tộc...nên việc so sánh kết quả chưa thật sự phù hợp. Hơn nữa, với các nghiên cứu sử dụng IMRT, chúng tôi cũng nhận thấy vai trò vượt trội của kỹ thuật này trong UTMH giai đoạn sớm. Đây cũng là chính là định hướng nghiên cứu mà chúng tôi cần triển khai tiếp trong tương lai.

4.2.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

*** Giai đoạn u nguyên phát, hạch vùng và giai đoạn bệnh**

Khi so sánh các giai đoạn u T1 (chưa có xâm lấn khoang cận hầu) và T2 (xâm lấn khoang cận hầu) chúng tôi thấy có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm (95,7%; và 80,4%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,047$.

Xâm lấn khoang cận hầu là nguy cơ của di căn xa, khi tổn thương lan về phía nền sọ và bề mặt lỏng lẻo của khoang cận hầu thì tỷ lệ di căn xa sẽ tăng lên một cách có ý nghĩa, mức độ XLKCH càng nhiều thì nguy cơ di căn xa càng cao. Điều này đã được nhiều nghiên cứu chứng minh qua các phân tích về sống thêm.

Tác giả Chua (1996) phân độ XLKCH theo các mức độ 0,1,2,3 và ghi nhận tỷ lệ sống thêm không tái phát 5 năm giảm theo các mức độ xâm lấn từ 0 đến 3 lần lượt là 75,0%; 70%; 46% và 43%. Tác giả cũng chứng minh tỷ lệ 5 năm STKB của BN có XLKCH độ 0/1 cao hơn hẳn so với những BN có tổn thương xâm lấn khu vực này ở độ 2/3 (87% và 68%) [84].

Còn tác giả Teo (1996) quan sát thấy trong nhóm bệnh nhân N0, bệnh nhân có XLKCH có tỷ lệ 3 năm STKB thấp hơn 18% so với không XLKCH (4% so với 22%) [85].

Theo Xiao (2002), tỷ lệ 5 năm STTB, STKB bị ảnh hưởng bởi sự XLKCH của tổn thương với các tỷ lệ lần lượt là 87,9%; 88,0% so với 75,0%; 71,2% nhóm không có XLKCH ($p=0.0115$ và $p=0.0035$). Tác giả cũng thấy XLKCH dường như có liên quan với di căn hạch [86].

Cheng (2005) cũng thấy rằng, mặc dù đều có di căn hạch cổ (N1) nhưng các BN T1-2A có thời gian sống thêm 5 năm STKB cao hơn có ý nghĩa so với T2B, mặc dù cả hai phân nhóm đều thuộc giai đoạn IIB (UICC/AJCC 2002); ở nhóm có XLKCH, tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng và di căn xa đều là 17,4% cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm không có XLKCH (2 tỷ lệ đều là 3,5%) [11].

Cũng tương tự như vậy, Ho (2008) thấy tỷ lệ 5 năm STKB giảm theo mức độ XLKCH: 96,0%; 82,0%; 45% theo mức độ 0, 1/2 và 3. Qua phân tích đa biến tác giả cũng thấy XLKCH là yếu tố tiên lượng độc lập trong UTMH [137].

Tang (2014) khi nghiên cứu giá trị của XLKCH trong UTMH điều trị bằng IMRT nhận định, trong kỷ nguyên của IMRT, XLKCH vẫn là yếu tố tiên lượng xấu trong UTMH, đặc biệt đối với các trường hợp có di căn hạch (STKB: 70,3% so với 89,1%; sống thêm không di căn xa: 79,3% so với 92,0%; sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng: 92,8% so với 99,0%) [116].

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

Xét về tình trạng xâm lấn hạch vùng, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 nhóm là N1 và N0. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa hai nhóm này không có ý nghĩa (83,3% so với 89,2%; $p=0,570$). Có thể ở giai đoạn này, các bệnh nhân N0 đã có XLKCH và XLKCH mới là yếu tố tiên lượng chính. Điều này cũng đã được đề cập đến ở trên đó là XLKCH có nguy cơ di căn xa cao hơn với những BN không có XLKCH ngay cả khi kết hợp với di căn hạch

cổ hay không. Khi phân nhóm kích thước hạch <3 và ≥ 3 cm, chúng tôi lại thấy có sự khác biệt rõ ràng về tỷ lệ sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm (95,6% so với 72,8%; $p=0,032$), mặc dù theo phân loại giai đoạn, kích thước hạch ≤ 6 cm, vẫn nằm trong giới hạn của N1, nên thường không có sự khác nhau về tiên lượng.

Đánh giá về giá trị tiên lượng của kích thước hạch, một số tác giả đã đưa ra một số nhận định như sau. Shi (2014), khi nghiên cứu sự liên quan giữa các thông số di căn hạch trong nhóm BN UTMH có giai đoạn T1-T4-N1, tác giả có đề cập đến yếu tố kích thước hạch (≤ 3 cm và >3 cm). Kết quả cho thấy kích thước hạch không ảnh hưởng đến sống thêm của BN với các tỷ lệ STTB, sống thêm không tiến triển và sống thêm không di căn xa lần lượt là 88,8%; 74,0%; 79,8% so với 87,2%; 64,7% và 76,0% [138]. Toya (2016) lại phân chia kích thước hạch $<1,5$ cm và $\geq 1,5$ cm (đánh giá bằng MRI) cho tất cả các giai đoạn và thấy có sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ 5 năm STTB (70,5% so với 12,5%) [139]. Kích thước hạch cũng là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm toàn bộ (HR=4,53; 95%CI: 1,76-11,69; $p=0,002$). Tác giả Xu (2017) lại chia kích thước hạch theo nhóm nhỏ hơn (≤ 10 m, 11-20 mm và >20 mm. Tuy nhiên, tác giả không thấy sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm 5 năm như STTB: 87,8%; 88,0%; 94,7% ($p=0,925$) và sống thêm không di căn xa: 84,4%; 86,8%; 59,6% ($p=0,905$) [140].

Du và cs (2016) trong nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng cho BN UTMH giai đoạn II điều trị xạ IMRT, trong đó có đề cập đến kích thước hạch. Tác giả chia 2 nhóm (<3 cm và $\geq 3-6$ cm chiếm 8,8%); tác giả thấy kích thước hạch liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ 3 năm sống thêm không di căn xa và 3 năm STKB (95,5% so với 84,6% và 90,3% so với 76,9%). Phân tích đa biến cho thấy kích thước hạch là yếu tố tiên lượng độc lập đối với di căn xa (HR=4,21; 95%CI: 1,26-14,05; $p=0,019$) [124].

Như vậy, mặc dù kích thước hạch lớn sẽ là yếu tố không thuận lợi cho tiên lượng của BN UTVMH nhưng vẫn còn có những quan điểm khác nhau về mức độ liên quan của kích thước hạch với kết quả điều trị. Sự khác nhau này phần nào được giải thích bởi còn có một số khác biệt giữa các đối tượng nghiên cứu ví dụ như khác nhau về giai đoạn bệnh hay các phương pháp điều trị.

Khi kết hợp hai yếu tố u và hạch thành các phân nhóm trong UTVMH giai đoạn II, chúng tôi thấy ở phân nhóm T2N1 kết quả sống thêm toàn bộ thấp nhất là 79,3% so với 95,7%; 83,3% theo các phân nhóm T1N1, T2N0, mặc dù sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,137$). Khi so sánh gộp giữa nhóm chỉ có 1 yếu tố nguy cơ (T2 hoặc N1) với nhóm mang cả hai yếu tố nguy cơ thì sự khác biệt rõ ràng hơn mặc dù cũng chưa có ý nghĩa thống kê với các tỷ lệ là 93,9% so với 79,3% ($p=0,085$). Với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn thì chúng tôi có thể kết luận chắc chắn hơn về sự khác biệt này.

***Tri hoãn điều trị**

Tri hoãn điều trị đã được nhiều nghiên cứu khẳng định có ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị ung thư đầu cổ nói chung cũng như UTVMH, nó làm gia tăng sự tái sinh lượng tế bào u dẫn đến giảm tỷ lệ kiểm soát tại vùng và tỷ lệ sống thêm toàn bộ của các BN. Theo một số nghiên cứu cho thấy hoãn điều trị >40 ngày là yếu tố tiên lượng xấu cho các BN ung thư đầu cổ giai đoạn sớm; thời gian điều trị kéo dài trên 12 tuần là yếu tố tiên lượng xấu cho kết quả kiểm soát bệnh trong UTVMH giai đoạn sớm [141],[142].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm trì hoãn điều trị >2 tuần có sống thêm toàn bộ 3 năm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm hoãn điều trị ≤ 2 tuần (95,9% so với 65,8%; $p=0,006$). Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Phạm Lâm Sơn (2010) cho thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của các BN UTVMH giai đoạn III-IV điều trị HXĐT có gián đoạn điều trị ≤ 2 tuần so với > 2 tuần (49,54 tháng so với 30,97 tháng;

$p=0,003$); thời gian STKB là 46,2 tháng so với 23,8 tháng ($p=0,02$) [108].

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

4.2.4. Đánh giá độc tính của phác đồ

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

4.2.4.1. Độc tính cấp

*** Độc tính trên hệ huyết học**

So sánh mức độ độc tính trên hệ huyết học, chúng tôi thấy phần lớn với phác đồ hóa xạ dựa trên Cisplatin hàng tuần có tỷ lệ độc tính có xu hướng thấp hơn phác đồ dựa trên Cisplatin mỗi ba tuần, mặc dù vậy, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Cụ thể với mức độ độc tính 3-4 qua các nghiên cứu như của Kim (2008): hạ bạch cầu, thiếu máu, hạ tiểu cầu là 37,5%; 0%; 8,3% so với 58,1%; 8,8% và 12,9%. ($p=0,29$; 0,25 và 0,69) [101]. Lee (2016): thiếu máu, hạ bạch cầu 1,9%; 8,9% so với 28,3% và 16,1% [104]. Tuy nhiên với 2 nghiên cứu so sánh hai phác đồ Cisplatin hàng tuần và mỗi 3 tuần kết hợp với IMRT thì độc tính lại có xu hướng thấp hơn ở phác đồ Cisplatin mỗi ba tuần như theo Jagdis (2014): hạ bạch cầu hạt, hạ tiểu cầu: 4,4%; 3,6% so với 6,7% và 0%; Tao (2014) hạ bạch cầu, thiếu máu, hạ tiểu cầu: 8,2%; 2,7%; 6,8% so

với 6,2%; 0%, 3,7% ($p=0,312$; 0,233; 0,583) [102],[103].

Với giai đoạn II, khi phối hợp XT với Cisplatin hàng tuần, các tác giả cho thấy tỷ lệ độc tính ở mức độ 3-4 là chấp nhận được. Lu (2010): Hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 13,6% [136]; Chen (2011): 12,9% hạ bạch cầu/bạch cầu hạt độ 3; 0,8% hạ tiểu cầu độ 3, không có thiếu máu [13]. Xu (2015): hạ bạch cầu độ 3 là 4,7%; hạ tiểu cầu độ 3 là 7,0% [18]. Cũng với giai đoạn II khi phối hợp với Cisplatin mỗi ba tuần, các tỷ lệ độc tính cũng không có sự khác biệt đáng kể. Xu (2011): độc tính độ 3/4 trên bạch cầu là 12,2%, trên tiểu cầu là 6,6%, không có thiếu máu [17].

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

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

***Độc tính ngoài hệ huyết học**

✓ Độc tính trên gan, thận

Trong nghiên cứu, chúng tôi không có trường hợp nào gặp độc tính trên gan, thận.

Độc tính trên thận và gan là tác dụng phụ của HT nói chung, đặc biệt là của Cisplatin, là một trong các tác nhân có nhiều độc tính trên thận. Tuy nhiên theo nhiều nghiên cứu, mức độ độc tính trên gan, thận của phác đồ hóa xạ dựa trên Cisplatin đều ít gặp với mức độ thấp. Theo Jagdis (2014), so sánh hóa xạ đồng thời với Cisplatin mỗi ba tuần và hàng tuần trên BN UTMH giai đoạn

III-IVB, tỷ lệ độc tính trên thận độ 3 là 7,1% so với 2,2% [102]; Bùi Vinh Quang (2012), độc tính trên gan là 10,7% (chủ yếu độ I), và thận là 5,4% (độ I) [109]. Một số nghiên cứu khác trên UTMH giai đoạn II, cũng ghi nhận tỷ lệ độc tính thấp. Như Chen (2011) sử dụng Cisplatin hàng tuần: độc tính trên gan 0,0%, thận 0,9% [13]. Su (2016), sử dụng Cisplatin hàng tuần và mỗi ba tuần, độc tính trên gan độ 3-4 gặp 16,1%; thận 4,9% [100]. Xu (2015), sử dụng Cisplatin hàng tuần, độc tính gan độ 1 là 2,3%; thận 0,0% [18].

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

✓ *Viêm da*

Viêm da diện tia là một biến chứng cấp hay gặp và thường để lại biến chứng lâu dài do xơ hoá da và tổ chức dưới da vùng tia gây ảnh hưởng đến vận động cổ sau này. Trong vòng 2 tuần đầu sau điều trị, BN có thể cảm thấy da đỏ nhẹ, da trở nên mềm và nhạy cảm. Triệu chứng khô da và bong da có thể xuất hiện trong 3, 4 tuần. Sau đó, da tại vùng tia trở nên sẫm màu hơn do tác dụng của phóng xạ trên các tế bào sản xuất sắc tố của da. Khi bảo vệ da với các loại kem điều trị bỏng thì tác dụng phụ này cũng khó tránh khỏi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN gặp viêm da với độ 2 gặp chủ yếu 58,1%, độ 3 là 17,7%. So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy, tỷ lệ này cao hơn so với các tác giả ngoài nước. Theo Kim, độc tính độ 3-4 là 3,2% [101]; Lu là 4,5% [136]; Tao là 3,7% và 1,4% [103]; Lee 1,8% và 0,0% [104]; Chen là 11,2% [13]; Xu là 7,7% [17]. So với nghiên cứu trong nước, tỷ lệ của chúng tôi tương đương với tỷ lệ của tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh (18,2%) [48], cao hơn so với Phùng Thị Huyền (7,1%) [107], thấp hơn so với Phạm Lâm Sơn (51,0%) [108] và Bùi Vinh Quang (46,5%) [109].

✓ *Viêm niêm mạc*

Độc tính trên niêm mạc cũng là độc tính ngoài huyết học thường gặp, nó lại là độc tính kết hợp của cả HT và XT nên khi kết hợp hóa xạ đồng thời, tác dụng phụ trên niêm mạc thường tăng hơn rất nhiều so với XT đơn thuần, và độc tính này cũng là một trong những yếu tố gây trì hoãn hoặc ngưng điều trị ở các BN. Chúng tôi cũng gặp 100% BN có viêm niêm mạc, chủ yếu là độ 2 (61,3%), độ 3 là 24,2%, không gặp độ 4. So với một số các tác giả, chúng tôi thấy với phác đồ hóa xạ dựa trên Cisplatin hàng tuần, tỷ lệ độc tính độ 3,4 thường gặp cao hơn so với Cisplatin mỗi ba tuần. Theo tác giả Kim, tỷ lệ này là 50% so với 48,1% [101]; Tao 31,5% so với 29,6% [103]; Lee 15,1% so với 12,5% [104]. Một số nghiên cứu khác về HT dựa trên Cisplatin hàng tuần, cũng cho kết quả tương tự như vậy. Theo Lu, viêm niêm mạc miệng là 27,3% [136]; Chen là 45,6% [13]; Xu (2015) là 46,4% [18]. Tỷ lệ này cao hơn so với các nghiên cứu sử dụng phác đồ Cisplatin mỗi ba tuần như theo Luo 0,0% [93]; Xu (2011) là 32,9% [17]. Khi so sánh với tác giả trong nước thì chúng tôi thấy tỷ lệ độc tính trên niêm mạc độ 3 của chúng tôi tương đương với Đặng Huy Quốc Thịnh [48], Phùng Thị Huyền [107] và Phạm Lâm Sơn [108] (sử dụng Cisplatin hàng tuần), và thấp hơn theo tác giả Bùi Vinh Quang là 41,0% (Cisplatin mỗi ba tuần) [109].

Bảng 4.2. So sánh độc tính trên da và niêm mạc qua các nghiên cứu

Nghiên cứu	Viêm da độ 3-4 (%)		Viêm niêm mạc độ 3-4 (%)	
	3 tuần	Hàng tuần	3 tuần	Hàng tuần
Kim (2008) [101]	3,2	0	48,1	50,0
	p = 0,99		p= 0,75	
Tao (2014) [103]	3,7	1,4	29,6	31,5
	p = 0,121)		p = 0,139	
Lee (2016) [104]	1,8	0	12,5	15,1
	p=1,00		p=0,694	

Nghiên cứu	Viêm da độ 3-4 (%)		Viêm niêm mạc độ 3-4 (%)	
	3 tuần	Hàng tuần	3 tuần	Hàng tuần
Xu (2011) [17]	7,7		32,9	
Luo (2014) [93]	0		0	
B.V. Quang (2012) [109]	46,5		41,0	
Lu (2010) [136]		4,5		27,3
Chen (2011) [13]		11,2		45,6
Xu (2015) [18]		0		46,5
P.T.Huyền (2006) [107]		7,1		19,0
L.C. Đại (2007) [25]		12,5		0
P.L. Sơn 2010 [108]		51,0		29,4
Đ. H.Q. Thịnh (2012) [48]		18,2		24,8
Nghiên cứu này (2018)		17,7		24,2

✓ *Nôn*

Nôn là độc tính của HT, đặc biệt với Cisplatin là một trong các tác nhân gây nôn nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nôn gặp ở 58,1% số BN, trong đó chủ yếu là độ I,II (48,4%), độ 3 chỉ chiếm 9,7% và không gặp độ 4. Tỷ lệ này có thấp hơn một chút theo tác giả Bùi Vinh Quang (nôn gặp 60,7%; độ I, II là 51,8%) [109], nhưng cao hơn so với kết quả của Đặng Huy Quốc Thịnh nôn gặp 26,8% (độ I,II) [48], tương đương với Phùng Thị Huyền (độ I, II: 50,0%) [107]. Điều này có thể lý giải là do liều lượng Cisplatin trong phác đồ hàng tuần thấp hơn so với phác đồ mỗi ba tuần. Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu khác.

Bảng 4.3. So sánh mức độ nôn qua các nghiên cứu

Nghiên cứu	Nôn độ 1-2 (%)		Nôn độ 3-4 (%)		P
	3 tuần	Hàng tuần	3 tuần	Hàng tuần	
Kim (2008) [101]	32,2	33,4	45,2	33,3	0,46
Tao (2014) [103]	51,9	56,1	3,7	0	0,295
Lee (2016) [104]	89,3	92,5	10,7	7,5	0,743
Xu (2011) [17]			6,6		
Luo (2014) [93]	60,8		2,9		
B.V. Quang (2012) [109]	51,8		8,9		
Lu (2010) [136]		90,9		9,1	
Chen (2011) [13]				8,6	
P.T.Huyền (2006) [107]		50,0		9,5	
Đ.H.Q. Thịnh (2012) [48]		21,5		0,8	
Nghiên cứu này (2018)		48,4		9,7	

4.2.4.2. Biến chứng xạ mạn

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

của họ. Một số tác dụng phụ mạn tính của XT hay gặp là khô miệng, xơ hóa da vùng cổ, khít hàm, giảm thính lực.

***Khô miệng**

Khô miệng là biến chứng xạ mạn mà các BN XT vùng đầu mặt cổ gần như đều gặp phải, nó ảnh hưởng trực tiếp đến tiêu hóa của BN, như gây khó nuốt và góp phần dẫn tới suy dinh dưỡng ở BN ung thư vùng đầu mặt cổ nói chung và UTMH nói riêng. Trong 56 BN còn sống trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn BN gặp biến chứng khô miệng (91,1%), trong đó độ 2 gặp nhiều nhất (35,7%), độ 3 gặp 21,5%. Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của Bùi Vinh Quang (độ 3,4 là 23,2%) [109], thấp hơn của Đặng Huy Quốc Thịnh (khô miệng độ 3,4 là 59,5%) [48]. Điều này có thể lý giải được là do nghiên cứu của chúng tôi và Bùi Vinh Quang được XT bằng máy gia tốc còn Đặng Huy Quốc Thịnh còn có một số BN XT bằng máy Cobalt. Tuy nhiên, khi sử dụng IMRT đã hạn chế rất nhiều biến chứng này, như theo tác giả Tao và Luo [93],[103]. Số liệu cụ thể ở bảng 4.5 dưới đây.

Bảng 4.4. So sánh mức độ khô miệng qua các nghiên cứu

Nghiên cứu	Khô miệng độ 1-2 (%)		Khô miệng độ 3-4 (%)		p
	3 tuần	Hàng tuần	3 tuần	Hàng tuần	
Tao (2014) [103]	86,4	79,5	0	0	0,498
Luo (2014) [93]	69,6		0		
B.V.Quang (2012) [109]	76,8		23,2		
Đ.H.Q.Thịnh (2012) [48]		17,9		59,5	
Nghiên cứu này (2018)		69,6		21,5	

***Xơ hóa da vùng cổ**

Xơ hóa da và tổ chức dưới da vùng cổ là biến chứng lâu dài của XT. Trường hợp nặng xơ hóa da có thể dẫn đến xơ cứng vùng cổ và khiến cho BN không quay được cổ. Các kỹ thuật xạ hiện đại đã giảm đáng kể tỷ lệ xơ cứng da và tổ chức da vùng cổ so với trước đây. Theo tác giả Ngô Thanh Tùng (2001) XT Cobalt, xơ hóa da và tổ chức dưới da vùng cổ gặp ở 50,9% BN trong đó 11,3% ảnh hưởng nặng nề dẫn đến không quay được cổ [49]. Theo Đặng Huy Quốc Thịnh tỷ lệ xơ hóa da vùng cổ là 74,4% (độ 3 là 37,2%) [48]. Với tác giả Bùi Vinh Quang, XT gia tốc, tỷ lệ này là 64,3%, không có độ 3 [109]. Tác giả Tao và Luo sử dụng IMRT cho thấy không gặp trường hợp nào có xơ hóa da độ 3-4 [93],[103]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ xơ hóa da là 48,2%, trong đó chỉ gặp độ 1 và 2, không gặp độ 3,4. Để so sánh với các tác giả cũng chưa thật sự phù hợp vì nghiên cứu của chúng tôi ở BN giai đoạn sớm hơn và thời gian theo dõi của chúng tôi ngắn hơn.

***Khít hàm**

Xạ trị có thể gây xơ hóa khớp thái dương hàm và các cơ nhai dẫn đến khít hàm. Biến chứng này cũng như biến chứng khô miệng ảnh hưởng rất lớn đến vấn đề tiêu hóa và dinh dưỡng của BN. Mặc dù biến chứng này chủ yếu là do XT, nhưng khi kết hợp với HT, tỷ lệ biến chứng cũng tăng đáng kể. Theo Đặng Huy Quốc Thịnh, có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ khít hàm giữa hai nhóm hóa xạ đồng thời và XT đơn thuần (16,5% so với 3,5%, với $p=0,025$). Khít hàm trong nghiên cứu của chúng tôi gặp ở 16,1% (chỉ gặp độ 1,2) [48].

Cũng tương tự như với các biến chứng xạ khác, khi thay thế bằng các kỹ thuật xạ hiện đại hơn như IMRT, tỷ lệ khít hàm giảm đi khá nhiều. Theo tác giả Chen (2011) tỷ lệ khít hàm chỉ là 1,7% (độ 3) [13], tác giả Luo (2014) tỷ lệ này là 2,9% (độ I) [93]. So với kỹ thuật 2D và 3D, IMRT, với việc phân bố liều tập trung cao tại vùng khối u và hạn chế liều vào những cấu trúc mô

bình thường quan trọng, được chứng minh hiệu quả hơn trong việc kiểm soát tốt tại chỗ, tại vùng và hạn chế liều vào những cấu trúc mô bình thường quan trọng. Chính vì vậy, IMRT hiện tại được coi là một mũi nhọn và là điều trị chuẩn cho UTMH, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và tăng thời gian sống thêm cho BN UTMH.

4.2.5. Chất lượng cuộc sống

Chỉ định điều trị chính cho UTMH là xạ trị, tuy nhiên việc phối hợp với hóa trị đã cải thiện đáng kể kết quả điều trị và điều này đã được chứng minh qua nhiều các thử nghiệm trong thời gian qua. Bên cạnh các kết quả đạt được về sống thêm, các tác giả cũng ghi nhận việc có tăng đáng kể tỷ lệ các độc tính liên quan đến hóa xạ kết hợp so với XT đơn thuần. Các độc tính này về lâu dài sẽ làm giảm chất lượng cuộc sống (CLCS) của BN. Đặc biệt đối với các BN UTMH giai đoạn sớm, có cơ hội sống thêm kéo dài thì CLCS càng trở thành vấn đề quan trọng. Đây cũng là mối quan tâm lớn của các nhà lâm sàng và là một trong những mục đích cần hướng tới khi lựa chọn các phương thức điều trị mới. Nhưng khía cạnh CLCS hiện chưa được đề cập nhiều. Ngoài việc đánh giá kết quả sống thêm cũng như các độc tính cấp và biến chứng mãn, chúng tôi cung cấp thêm một số thông tin về CLCS của BN UTMH giai đoạn II sau điều trị để góp phần đánh giá đầy đủ hơn về kết quả điều trị của liệu pháp HXĐT.

Trên thực tế lâm sàng có nhiều bộ câu hỏi để đánh giá CLCS của BN UTMH cũng như ung thư đầu cổ nói chung như phân loại FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy - General), FACT-H&N (Functional Assessment of Cancer Therapy - Head and Neck), FACT-NP (Functional Assessment of Cancer Therapy Nasopharyngeal), hay như NPC-specific scale (QoLNPC) sử dụng để đánh giá CLCS cho BN người Trung Quốc...[21]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi lập sẵn có 4

mức độ khác nhau theo mẫu của EORTC QLQ-C30 (dành cho sức khỏe chung) và QLQ H&N35 (dùng cho các BN ung thư đầu cổ) vì 2 bộ câu hỏi này đã được dịch ra nhiều thứ tiếng trên thế giới, có giá trị, được sử dụng rộng rãi, có tính thống nhất mang tính quốc tế và đã được kiểm chứng bởi nhiều nghiên cứu trên số lượng lớn BN [143].

Nghiên cứu của chúng tôi có 56 BN còn sống tới thời điểm dừng nghiên cứu. Chúng tôi phỏng vấn qua bộ câu hỏi lập sẵn có 4 mức độ khác nhau theo mẫu của EORTC QLQ-C30 (dành cho sức khỏe chung) và QLQ H&N35 (dùng cho cá BN ung thư đầu cổ, các câu hỏi này được gửi qua thư, một số trả lời trực tiếp bằng phỏng vấn qua điện thoại. Bảng câu hỏi theo QLQ C30 bao gồm 5 câu hỏi về chức năng, 3 câu hỏi về triệu chứng tổng hợp và 6 câu hỏi về các triệu chứng đơn. Bảng câu hỏi về QLQ H&N35 gồm 7 câu hỏi về triệu chứng tổng hợp và 11 câu hỏi triệu chứng đơn, trong số này có câu hỏi chất lượng sinh hoạt tình dục không được đánh giá do số lượng các BN trả lời câu hỏi không được đầy đủ. Kết quả được phân tích theo hướng dẫn EORTC QLQ-C30 Scoring Manual [114].

4.2.5.1. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30

Điểm CLCS tổng thể 61,1; điểm chức năng hoạt động 80,5; chức năng làm việc 68,2; chức năng cảm xúc 75,3; chức năng nhận thức 81,5 và chức năng xã hội là 66,9. So sánh với một số kết quả của các tác giả nghiên cứu về CLCS của BN UTVMH, với số điểm là 61,1; điểm CLCS tổng thể trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức trung bình, chấp nhận được. Theo một số tác giả, điểm số này có kết quả như sau: tác giả: Fang (2010): điểm CLCS tổng thể là 52,9 (điều trị hóa xạ tính chung các kỹ thuật 2DRT, 3DCRT, IMRT) [144]; Huang (2015): điểm CLCS tổng thể là 66 ở nhóm hóa xạ với kỹ thuật IMRT và 52 ở nhóm hóa xạ không dùng IMRT [145]; tác giả Hong (2015): 74,2 (tính chung tất cả các BN UTVMH) [146]. Theo các tác giả này thì BN

được XT bằng kỹ thuật IMRT cho CLCS tổng thể tốt hơn [145]. Tuy nhiên, đối tượng của các nghiên cứu này là BN ở tất cả các giai đoạn nên so sánh của chúng tôi chưa thực sự phù hợp.

Với UTMH giai đoạn II, có tác giả Pan (2017) cũng đánh giá CLCS của BN sau điều trị [21]. Tác giả so sánh CLCS của BN được điều trị bằng xạ đơn thuần với HXĐT (55 BN XT đơn thuần và 51 BN HXĐT). Khi so sánh điểm số về CLCS chúng tôi thấy có một số điểm tương đương như: điểm CLCS tổng thể 67,8; điểm chức năng hoạt động là 80,3; điểm chức năng làm việc là 76,8; chức năng cảm xúc 71,9; chức năng nhận thức là 69,3 và chức năng xã hội là 73,2. Tuy nhiên, các chỉ số này vẫn thấp hơn so với các BN XT đơn thuần với các kết quả của các chỉ số chất lượng cuộc sống tổng thể, chức năng hoạt động, chức năng làm việc, chức năng cảm xúc, chức năng nhận thức và chức năng xã hội lần lượt là 76,7; 87,4; 87,9; 82,3; 77,9 và 78,8 (tính chung xạ 2DRT và IMRT). Trong đó, sự khác biệt của các chỉ số chất lượng cuộc sống tổng thể, chức năng hoạt động, chức năng làm việc và chức năng cảm xúc là có ý nghĩa thống kê. Khi xét riêng về XT IMRT cũng cho kết quả tốt hơn với số điểm lần lượt là: 86,3; 97,6; 98,8; 92,2; 95,2 và 98,8.

Về các chỉ số triệu chứng, các triệu chứng theo QLQ C30 có số điểm tồi nhất lần lượt là vấn đề tài chính (48,8); chán ăn (39,5); mệt mỏi (29,8); và mất ngủ (20,9). Cũng giống như các chỉ số về chức năng, các số điểm của chúng tôi cũng gần tương tự với tác giả Pan đối với nhóm hóa xạ đồng thời; nhưng khi so với nhóm XT đơn thuần thì vẫn kém hơn nhiều (với các điểm về tài chính, chán ăn, mệt mỏi, mất ngủ ở nhóm XT đơn thuần lần lượt là: 27,3; 8,5; 18,6; 34,6). Trong các chỉ số này, chúng tôi thấy có sự khác biệt đáng kể về chỉ số chán ăn, chỉ số này kém hơn rất nhiều so với của tác giả Pan (nhóm HXĐT 7,19; nhóm XT đơn thuần: 8,5) [21].

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

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

Đối với các chỉ số triệu chứng vùng đầu cổ theo QLQ H&N35, các chỉ số không tốt lần lượt là: khô miệng (59,3); nước bọt quá ít (49,3); vấn đề về răng (34,5); giảm cân (31,5); cảm giác ồm (25,9); khó nuốt (23,5); dinh dưỡng bổ sung (24,1). Các chỉ số này liên quan nhiều với các biến chứng xạ mạn, ảnh hưởng rất lớn đến vấn đề tiêu hóa và dinh dưỡng và đây cũng là các chỉ số cơ bản ảnh hưởng đến CLCS nói chung của BN UTVMH. So sánh với tác giả Pan, chúng tôi thấy các điểm số này phần lớn đều kém hơn với các chỉ số về khô miệng, nước bọt quá ít, vấn đề răng, giảm cân, cảm giác ồm, khó nuốt ở nhóm HXĐT lần lượt là: 39,2; 7,8; 32,0; 13,7; 15,7; 17,5 và nhóm XT đơn thuần (tính chung cả 2 kỹ thuật 2DRT và IMRT): 39,4; 4,9; 27,9; 5,5; 13,3; 14,1. Khi so sánh giữa hai kỹ thuật xạ trong nhóm XT đơn thuần, tác giả cũng thấy IMRT cho kết quả CLCS về các triệu chứng đầu cổ cải thiện hơn với các chỉ số về khô miệng, nước bọt quá ít, răng miệng, khó nuốt lần lượt là 19,0;

2,3; 7,14; 2,9 so với xạ 2D: 54,5; 7,1; 40,4; 22,2. Tác giả nhận xét, hóa xạ đồng thời làm giảm CLCS của BN UTVMH giai đoạn II so với XT đơn thuần [21].

Để tìm ra yếu tố tiên lượng liên quan với một số chỉ số về CLCS, chúng tôi so sánh chỉ số CLCS tổng thể, một số chức năng cũng như một số triệu chứng chung hay triệu chứng về đầu cổ theo một số yếu tố lâm sàng như giới, tuổi, giai đoạn và thời gian sống thêm. Trong các yếu tố này, chúng tôi thấy nhóm BN tuổi ≥ 50 có CLCS ở phần lớn các chỉ số kém hơn với nhóm BN < 50 tuổi. Cụ thể là các chỉ số CLCS tổng thể, chức năng hoạt động, chức năng nhận thức cũng như các triệu chứng mệt mỏi, mất ngủ hay các triệu chứng đầu cổ như khó nuốt, cảm giác ồm và vấn đề dùng thuốc giảm đau. Điều này cũng phù hợp vì BN tuổi cao thường gặp nhiều tác dụng phụ với mức độ nặng hơn so với các BN ít tuổi, cũng như khả năng tự chăm sóc của BN tuổi cao thường gặp khó khăn hơn. Vì vậy, rất cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa cán bộ y tế, người nhà BN và BN trong việc chăm sóc người bệnh đặc biệt là các BN lớn tuổi cả trong và sau điều trị để giảm thiểu các ảnh hưởng của tác dụng phụ, góp phần nâng cao CLCS cho người bệnh.

Khi phân tích một số yếu tố khác như giới tính, giai đoạn hay thời gian sống thêm chúng tôi chưa thấy có sự liên quan với các điểm về CLCS.

Với các kết quả ban đầu ghi nhận, chúng tôi thấy, mặc dù còn có các điểm số xấu về triệu chứng đầu cổ như khô miệng, khó nuốt hay nước bọt quánh và vấn đề về răng làm giảm chất CLCS của BN nhưng nhìn chung điểm CLCS của BN trong nghiên cứu là chấp nhận được, nhất là ở các chỉ số chất lượng cuộc sống tổng thể (với cách tính số điểm càng cao càng tốt, cao nhất là 100). Nghiên cứu này không tránh khỏi một số hạn chế như chưa đánh giá được CLCS ở các thời điểm khác nhau trong quá trình điều trị, cũng như việc sử dụng bảng câu hỏi QLQ H&N35 cho ung thư đầu cổ chưa thực sự phù hợp với BN UTVMH do chưa đề cập đến một số các biến chứng thường gặp

khác trong UTVMH như vấn đề giảm sức nghe, viêm tai giữa hay hoại tử thùy thái dương...

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

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

- Với UTVMH giai đoạn sớm, tỷ lệ thất bại trong 5 năm đầu thường thấp, nhưng do thời lượng học tập và nghiên cứu chỉ có 3 năm nên số liệu của chúng tôi chưa phù hợp khi đưa ra so sánh với các tác giả khác để có thể khẳng định một cách đầy đủ về kết quả điều trị của phác đồ.

- Phần lớn các nghiên cứu điều trị UTVMH giai đoạn II trong những năm gần đây của các tác giả ngoài nước đều áp dụng kỹ thuật xạ trị hiện đại IMRT có hay không kết hợp với hóa trị, và khi so với các kết quả vượt trội của kỹ thuật này, trên cả phương diện sống thêm lẫn chất lượng cuộc sống, chúng tôi thấy kết quả của mình còn khiêm tốn.

KẾT LUẬN

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

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của UTMH giai đoạn IIB.

Ung thư vòm mũi họng gặp ở cả hai giới, trong đó nam gặp nhiều hơn nữ với tỷ lệ 1,8/1. Độ tuổi hay gặp nhất là 40-59 (66,2%). Triệu chứng cơ năng đầu tiên và lúc khám lâm sàng hay gặp nhất là nổi hạch cổ (33,9% và 90,3%). Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến khi nhập viện chủ yếu dưới 3 tháng (56,5%).

Tổn thương u vòm dạng sùi chiếm nhiều nhất là 74,2%. Xâm lấn khoảng cận hầu gặp ở 45,2% số BN. Vị trí hạch di căn hay gặp nhất là hạch nhóm 2 (87,5%). Kích thước hạch hay gặp nhất là <3 cm (89,3%). Tỷ lệ di căn hạch cổ là 90,3%.

Phân bố tỷ lệ các giai đoạn: T2N0 là 9,7%; T1N1 là 54,8%, T2N1 là 35,5%.

Mô bệnh học loại ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm đa số với tỷ lệ 96,7%.

2. Kết quả điều trị

2.1. Đáp ứng điều trị

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

2.2 Kết quả sống thêm:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1, 2, 3 năm lần lượt là 100%; 93,4% và 88,7%. Thời gian sống thêm trung bình là 41,3 tháng.
- Tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh là 86,0%.

- Qua phân tích đơn biến: các yếu tố như xâm lấn khoảng cận hầu, kích thước hạch $\geq 3-6\text{cm}$, trì hoãn điều trị > 2 tuần là các yếu tố tiên lượng xấu cho thời gian sống thêm ($p < 0,05$).

- Qua phân tích hồi qui đa biến Cox, xâm lấn khoảng cận hầu và trì hoãn điều trị > 2 tuần là hai yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm.

2.3. Độ tính của phác đồ

- Độ tính đối với hệ tạo huyết độ 3 gồm: giảm bạch cầu là 9,7%; giảm bạch cầu hạt là 9,7%. Độ tính ngoài hệ tạo huyết độ 3 gồm viêm da là 17,7%; viêm niêm mạc là 24,2%; nôn là 9,7%. Độ tính độ 4 trên bạch cầu hạt là 1,6%.

- Độ tính trên gan và thận không gặp.

- Biến chứng muộn: khô miệng độ 3 là 21,5%, khít hàm độ 1-2 là 16,1%; xơ hóa da độ 1-2 là 48,2%. Các biến chứng muộn không gặp độ 4.

2.4. Chất lượng cuộc sống

- Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể là 61,1.

- Các chỉ số triệu chứng theo EORTC QLQ C30 có số điểm tốt là điểm chức năng hoạt động (80,5) và điểm chức năng nhận thức (81,5); các điểm tồi là vấn đề tài chính (48,8); chán ăn (39,5); mệt mỏi (29,8) và mất ngủ (20,9).

- Các chỉ số triệu chứng có số điểm tồi theo EORTC H&N35 là khô miệng (59,3); nước bọt quá khô (49,3); răng miệng (34,5) và giảm cân (31,5).

KIẾN NGHỊ

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

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

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trần Thị Kim Phượng, Võ Văn Xuân, Tạ Văn Tờ (2015). Đặc điểm lâm sàng và kết quả bước đầu của hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 4/2015, tr.81-86
2. Trần Thị Kim Phượng, Võ Văn Xuân, Tạ Văn Tờ (2017). So sánh đáp ứng điều trị và độc tính cấp của hóa xạ đồng thời với Cisplatin hàng tuần và mỗi ba tuần trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 452-tháng 3- số 1/2017, tr.175-179.
3. Trần Thị Kim Phượng, Nguyễn Đức Lợi, Lê Duy Sơn (2017). Tổng quan về hóa xạ trị kết hợp trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB. *Tạp chí Khoa học và công nghệ Đại học Thái Nguyên*, tập 168, số 08/2017, tr.169-174.
4. Trần Thị Kim Phượng (2018). Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II điều trị hóa xạ đồng thời tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 466 - tháng 5 - số 1/2018, tr. 74-79.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J S.I., Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2012). Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, International Agency for Research on Cancer, <<http://globocan.iarc.fr/>>.
2. Lee A.W., Sze W.M., Au J.S., et al. (2005). Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61 (4), 1107-1116.
3. Chua D.T., Sham J.S., Kwong D.L., et al. (2003). Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 98 (1), 74-80.
4. Network N.C.C. (2014). Treatment Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers, Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Accessed August 14, 2015,
5. Chan A.T., Gregoire V., Lefebvre J.L., et al. (2012). Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii83-85.
6. Al-Sarraf M., LeBlanc M., Giri P.G., et al. (1998). Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*, 16 (4), 1310-1317.
7. Wee J., Tan E.H., Tai B.C., et al. (2005). Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol*, 23 (27), 6730-6738.
8. Lee A.W., Tung S.Y., Ngan R.K., et al. (2011). Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials. *Eur J Cancer*, 47 (5), 656-666.
9. Wu X., Huang P.Y., Peng P.J., et al. (2013). Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for

locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 24 (8), 2131-2136.

10. Chan A.T., Leung S.F., Ngan R.K., et al. (2005). Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 97 (7), 536-539.

11. Cheng S.H., Tsai S.Y., Yen K.L., et al. (2005). Prognostic significance of parapharyngeal space venous plexus and marrow involvement: potential landmarks of dissemination for stage I-III nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 61 (2), 456-465.

12. Kang M.K., Oh D., Cho K.H., et al. (2015). Role of Chemotherapy in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Curative Radiotherapy. *Cancer Res Treat*, 47 (4), 871-878.

13. Chen Q.Y., Wen Y.F., Guo L., et al. (2011). Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 103 (23), 1761-1770.

14. Blanchard P., Lee A., Marguet S., et al. (2015). Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol*, 16 (6), 645-655.

15. Xu C., Zhang L.H., Chen Y.P., et al. (2017). Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: A Systemic Review and Meta-analysis of 2138 Patients. *J Cancer*, 8 (2), 287-297.

16. Song C.H., Wu H.G., Heo D.S., et al. (2008). Treatment outcomes for radiotherapy alone are comparable with neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*, 118 (4), 663-670.

17. Xu T., Hu C., Wang X., et al. (2011). Role of chemoradiotherapy in intermediate prognosis nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, 47 (5), 408-413.

18. Xu T., Shen C., Zhu G., et al. (2015). Omission of Chemotherapy in Early Stage Nasopharyngeal Carcinoma Treated with IMRT: A Paired Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, 94 (39), e1457.

19. Su S.F., Han F., Zhao C., et al. (2012). Long-term outcomes of early-stage nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82 (1), 327-333.
20. Guo Q., Lu T., Lin S., et al. (2016). Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with Stage II in intensity-modulated radiation therapy era. *Jpn J Clin Oncol*, 46 (3), 241-247.
21. Pan X.B., Huang S.T., Chen K.H., et al. (2017). Concurrent chemoradiotherapy degrades the quality of life of patients with stage II nasopharyngeal carcinoma as compared to radiotherapy. *Oncotarget*, 8 (8), 14029-14038.
22. Zhang L.N., Gao Y.H., Lan X.W., et al. (2015). Propensity score matching analysis of cisplatin-based concurrent chemotherapy in low risk nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era. *Oncotarget*, 6 (41), 44019-44029.
23. aaaToàn, Toàn B.C., Mai N.T., et al. (2008). Ung thư biểu mô mũi họng. *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, 100-112.
24. Feng B.-J. (2013). Descriptive, environmental and genetic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology*, Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, NewYork, 778, 23-41.
25. aaaĐại,Đại L.C. (2007). *Nghiên cứu điều trị phối hợp hóa-xạ trị và xạ trị đơn thuần bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0)*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
26. Netter F.H. (1999). *Atlas giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học,
27. Lo S.S.,Lu J.J. (2010). Natural History, Presenting Symptoms, and Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma. *Nasopharyngeal Cancer Multidisciplinary Management*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1th, 41-51.
28. Lu J.J., Grégoire V.,Lin S. (2010). Selection and Delineation of Target Volumes 17 in Intensity-Modulated Radiation Therapy for Nasopharyngeal Cancer. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1th, 213-232.

29. aaaHiếu,Hiếu N.V. (2015). Ung thư vòm mũi họng. *Ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 107-120.
30. Goh J.,Lim K. (2009). Imaging of nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singapore*, 38 (9), 809-816.
31. King A.D., Griffith J.F., Abrigo J.M., et al. (2010). Osteoradionecrosis of the upper cervical spine: MR imaging following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Radiol*, 73 (3), 629-635.
32. King A.D., Teo P., Lam W.W., et al. (2000). Paranasopharyngeal space involvement in nasopharyngeal cancer: detection by CT and MRI. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 12 (6), 397-402.
33. Abdel Khalek Abdel Razek A.,King A. (2012). MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 198 (1), 11-18.
34. Nakahara T., Shigematsu N., Fujii M., et al. (2006). Value of CT thallium-201 SPECT fusion imaging over SPECT alone for detection and localization of nasopharyngeal and maxillary cancers. *AJR Am J Roentgenol*, 187 (3), 825-829.
35. Liu F.Y., Lin C.Y., Chang J.T., et al. (2007). 18F-FDG PET can replace conventional work-up in primary M staging of nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma. *J Nucl Med*, 48 (10), 1614-1619.
36. Chen Y.K., Su C.T., Ding H.J., et al. (2006). Clinical usefulness of fused PET/CT compared with PET alone or CT alone in nasopharyngeal carcinoma patients. *Anticancer Res*, 26 (2B), 1471-1477.
37. Mohandas A., Marcus C., Kang H., et al. (2014). FDG PET/CT in the management of nasopharyngeal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 203 (2), W146-157.
38. Ng S.H., Chan S.C., Yen T.C., et al. (2009). Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36 (1), 12-22.
39. King A.D., Ma B.B., Yau Y.Y., et al. (2008). The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *Br J Radiol*, 81 (964), 291-298.

40. Law A., Peters L.J., Dutu G., et al. (2011). The utility of PET/CT in staging and assessment of treatment response of nasopharyngeal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 55 (2), 199-205.
41. Nicholls J., Niedobitek a.G. (2013). Histopathological diagnostic of nasopharyngeal carcinoma: Looking beyond the Blue Book. *Nasopharyngeal Carcinoma Keys for Translational Medicine and Biology*, Springer Science+Business Media, 10-22.
42. Bray J.K.C.C.F., McCarron P., Foo W., et al. (2005). Nasopharyngeal carcinoma. *Pathology & Genetics Head and Neck Tumours*, IARC Press, Lyon, 85-107.
43. Ertan Y., Hekimgil M., Karaarslan S., et al. (2008). Expression of Epstein-Barr-virus-encoded small nuclear RNA in nasopharyngeal carcinomas of Aegean Turkish patients. *Virchows Arch*, 452 (4), 411-414.
44. Lee A.W., Ng W.T., Chan L.K., et al. (2012). The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement. *Oral Oncol*, 48 (10), 1007-1013.
45. Ren Y., Qiu H., Yuan Y., et al. (2017). Evaluation of 7th Edition of AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer*, 8 (9), 1665-1672.
46. AJCC (2012). *The 7th AJCC Cancer Staging Atlas*, Springer, New York.
47. Hùng, Hùng T. (2009). *Đánh giá kết quả bước đầu hóa xạ trị cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB-IVB tại bệnh viện K năm 2007*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
48. Thịnh, Thịnh Đ.H.Q. (2012). *Hóa-xạ trị đồng thời carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
49. Tùng, Tùng N.T. (2001). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả xạ trị ung thư biểu mô vòm họng tại Bệnh viện K giai đoạn 1993-1995*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
50. Tung, Tùng N.T., Tuyền N.V. (2015). *Ung thư vòm mũi họng. Xạ trị một số bệnh ung thư đầu mặt cổ*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 95-127.

51. Cooper J.S. (2010). The Intergroup 0099 Trial for Nasopharyngeal 12 Cancer: History, Perceptions, and Transitions. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1th, 161-166.
52. Cheng J.C., Chao K.S., Low D. (2001). Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*, 96 (2), 126-131.
53. Halperin E.C., Wazer D.E., Perez C.A., et al. (2013). *Perez and Brady's Principles and practice of Radiation oncology*, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia.
54. Tang Y.Q., Luo W., He Z.C., et al. (2006). [Three-dimensional conformal radiotherapy for primary nasopharyngeal carcinoma and analysis of locoregional recurrence]. *Ai Zheng*, 25 (3), 330-334.
55. Fang F.M., Tsai W.L., Chen H.C., et al. (2007). Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma: comparisons of four radiotherapy techniques. *Cancer*, 109 (2), 313-321.
56. Liu X.Q., Luo W., Tang Y.Q., et al. (2008). [A matched cohort analysis of three-dimensional conformal radiotherapy versus conventional radiotherapy for primary nasopharyngeal carcinoma]. *Ai Zheng*, 27 (6), 606-611.
57. Lin S., Pan J., Han L., et al. (2014). Update report of nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy and hypothesis of the optimal margin. *Radiother Oncol*, 110 (3), 385-389.
58. Sun X., Su S., Chen C., et al. (2014). Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol*, 110 (3), 398-403.
59. Ng W.T., Lee M.C., Chang A.T., et al. (2014). The impact of dosimetric inadequacy on treatment outcome of nasopharyngeal carcinoma with IMRT. *Oral Oncol*, 50 (5), 506-512.
60. Hui E.P., Chan A.T.C. (2013). The involving role of systematic therapy in nasopharyngeal carcinoma: Current strategies and perspective *Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology*,

Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, LLC, New York, 149-172.

61. Chua D.T., Ma J., Sham J.S., et al. (2005). Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol*, 23 (6), 1118-1124.

62. Chen Y., Liu M.Z., Liang S.B., et al. (2008). Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71 (5), 1356-1364.

63. Langendijk J.A., Leemans C.R., Buter J., et al. (2004). The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*, 22 (22), 4604-4612.

64. Baujat B., Audry H., Bourhis J., et al. (2006). Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 64 (1), 47-56.

65. Chan A.T. (2010). Nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*, 21 Suppl 7, vii308-312.

66. Chen L., Hu C.S., Chen X.Z., et al. (2012). Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 13 (2), 163-171.

67. Chan A.T., Ma B.B., Lo Y.M., et al. (2004). Phase II study of neoadjuvant carboplatin and paclitaxel followed by radiotherapy and concurrent cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: therapeutic monitoring with plasma Epstein-Barr virus DNA. *J Clin Oncol*, 22 (15), 3053-3060.

68. Lee A.W., Lau W.H., Tung S.Y., et al. (2005). Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for

regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 23 (28), 6966-6975.

69. Wu S.Y., Wu Y.H., Yang M.W., et al. (2014). Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus neoadjuvant chemotherapy followed by radiation in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic area: experience of 128 consecutive cases with 5 year follow-up. *BMC Cancer*, 14, 787.

70. Lok B.H., Lee N.Y. (2014). Management of locally and regionally advanced nasopharyngeal carcinoma with chemoradiotherapy. *Nasopharyngeal carcinoma: Management strategies*, Future Medicine Ltd, London,

71. Sze H., Blanchard P., Ng W.T., et al. (2015). Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma - Current Recommendation and Controversies. *Hematol Oncol Clin North Am*, 29 (6), 1107-1122.

72. Chua D.T., Nicholls J.M., Sham J.S., et al. (2004). Prognostic value of epidermal growth factor receptor expression in patients with advanced stage nasopharyngeal carcinoma treated with induction chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59 (1), 11-20.

73. Sung F.L., Poon T.C., Hui E.P., et al. (2005). Antitumor effect and enhancement of cytotoxic drug activity by cetuximab in nasopharyngeal carcinoma cells. *In Vivo*, 19 (1), 237-245.

74. Chan A.T., Hsu M.M., Goh B.C., et al. (2005). Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 23 (15), 3568-3576.

75. Sha D., He Y.J. (2006). [Expression and clinical significance of VEGF and its receptors Flt-1 and KDR in nasopharyngeal carcinoma]. *Ai Zheng*, 25 (2), 229-234.

76. Hui E.P., Chan A.T., Pezzella F., et al. (2002). Coexpression of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α , carbonic anhydrase IX, and vascular endothelial growth factor in nasopharyngeal carcinoma and relationship to survival. *Clin Cancer Res*, 8 (8), 2595-2604.

77. Lee N., Zhang Q., Garden A. (2011). Phase II study of chemoradiation plus bevacizumab (BV) for locally/regionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC): Preliminary clinical results of RTOG 0615. *J Clin Oncol* 2011, (suppl; abstr 5516)
78. Hui E.P., Ma B.B., King A.D., et al. (2011). Hemorrhagic complications in a phase II study of sunitinib in patients of nasopharyngeal carcinoma who has previously received high-dose radiation. *Ann Oncol*, 22 (6), 1280-1287.
79. Caponigro F., Longo F., Ionna F., et al. (2010). Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review. *Anticancer Drugs*, 21 (5), 471-477.
80. Tsang J., Lee V.H., Kwong D.L. (2014). Novel therapy for nasopharyngeal carcinoma--where are we. *Oral Oncol*, 50 (9), 798-801.
81. Hutajulu S.H., Kurnianda J., Tan I.B., et al. (2014). Therapeutic implications of Epstein-Barr virus infection for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Ther Clin Risk Manag*, 10, 721-736.
82. Tham I.W.K., Lu J.J. (2010). Post-treatment Follow-Up of Patients 18 with Nasopharyngeal Cancer. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1th, 233-240.
83. Pan X.B., Zhu X.D. (2012). Role of chemotherapy in stage IIb nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer*, 31 (12), 573-578.
84. Chua D.T., Sham J.S., Kwong D.L., et al. (1996). Prognostic value of paranasopharyngeal extension of nasopharyngeal carcinoma. A significant factor in local control and distant metastasis. *Cancer*, 78 (2), 202-210.
85. Teo P., Lee W.Y., Yu P. (1996). The prognostic significance of parapharyngeal tumour involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 39 (3), 209-221.
86. Xiao G.L., Gao L., Xu G.Z. (2002). Prognostic influence of parapharyngeal space involvement in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52 (4), 957-963.
87. Hong M.H., Mai H.Q., Min H.Q., et al. (2000). A comparison of the Chinese 1992 and fifth-edition International Union Against Cancer staging systems for staging nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 89 (2), 242-247.

88. Xiao W.W., Han F., Lu T.X., et al. (2009). Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74 (4), 1070-1076.
89. Wong F.C., Ng A.W., Lee V.H., et al. (2010). Whole-field simultaneous integrated-boost intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76 (1), 138-145.
90. Chua D.T., Ma J., Sham J.S., et al. (2006). Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: Subgroup analysis of two Phase III trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65 (5), 1300-1306.
91. Cheng S.H., Tsai S.Y., Yen K.L., et al. (2000). Concomitant radiotherapy and chemotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 18 (10), 2040-2045.
92. Wang TJC R.N., Cheng SK, Lu JJ, Lee NY (2012). Intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: a review. *JRadiatOncol*, 1, 129–146.
93. Luo S., Zhao L., Wang J., et al. (2014). Clinical outcomes for early-stage nasopharyngeal carcinoma with predominantly WHO II histology treated by intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy in nonendemic region of China. *Head Neck*, 36 (6), 841-847.
94. Tham I.W.K., Lin S., Pan J., et al. (2010). Intensity-Modulated Radiation Therapy Without Concurrent Chemotherapy for Stage IIB Nasopharyngeal Cancer. *Am J Clin Oncol*, 33 (3), 294-299.
95. Zhang F., Zhang Y., Li W.F., et al. (2015). Efficacy of Concurrent Chemotherapy for Intermediate Risk NPC in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era: a Propensity-Matched Analysis. *Sci Rep*, 5, 17378.
96. Chen K.H., Zhu X.D., Li L., et al. (2016). Comparison of the efficacy between concurrent chemoradiotherapy with or without adjuvant chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy alone for stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 7 (42), 69041-69050.
97. Pan X.B., Huang S.T., Chen K.H., et al. (2017). Chemotherapy use and survival in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 8 (60), 102573-102580.

98. Pan X.B., Chen K.H., Huang S.T., et al. (2017). Comparison of the efficacy between intensity-modulated radiotherapy and two-dimensional conventional radiotherapy in stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*, 8 (44), 78096-78104.
99. Liu F., Jin T., Liu L., et al. (2018). The role of concurrent chemotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 13 (3), e0194733.
100. Su Z., Mao Y.P., Tang J., et al. (2016). Long-term outcomes of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT: a retrospective study. *Tumour Biol*, 37 (4), 4429-4438.
101. Kim T.H., Ko Y.H., Lee M.A., et al. (2008). Treatment outcome of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Res Treat*, 40 (2), 62-70.
102. Jagdis A., Laskin J., Hao D., et al. (2014). Dose delivery analysis of weekly versus 3-weekly cisplatin concurrent with radiation therapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Am J Clin Oncol*, 37 (1), 63-69.
103. Tao C.J., Lin L., Zhou G.Q., et al. (2014). Comparison of long-term survival and toxicity of cisplatin delivered weekly versus every three weeks concurrently with intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*, 9 (10), e110765.
104. Lee J.Y., Sun J.M., Oh D.R., et al. (2016). Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol*, 118 (2), 244-250.
105. Ng W.T., Chang A.T., Lee S.W., et al. (2015). Chemotherapy for Nasopharyngeal Cancer: Neoadjuvant, Concomitant, and/or Adjuvant. *Curr Treat Options Oncol*, 16 (9), 44.
106. Tú Đ.A. (2003). *Nghiên cứu hiệu quả phác đồ điều trị tân bổ trợ Cisplatin và 5 Fluorouracin bệnh ung thư vòm họng giai đoạn III, IV (Mo) tại Bệnh viện K 2001-2003*, Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

107. aaaHuyền,Huyền P.T. (2006). *Đánh giá kết quả bước đầu phác đồ hóa xạ trị đồng thời trên bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn III,IV (N2-3,M0) tại bệnh viện K*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà nội.
108. aaaSon,Son P.L. (2010). *Đánh giá kết quả điều trị phối hợp hóa xạ trị trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IV tại bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
109. aaaQuang,Quang B.V. (2012). *Nghiên cứu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa xạ trị gia tốc 3 chiều (3D) theo hình dạng khối u*, Luận án tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
110. aaaĐức,Đức N.B. (2000). Các nguyên tắc điều trị hóa chất trong ung thư *Hóa chất điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 11-56.
111. John D W. (2001). Head and Neck cancer. . *The chemotherapy source book*, 70-76.
112. Therasse (2000). New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors *J Natl Cancer Inst*, 92 (3), 205-216.
113. Institute N.C. (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V.4.0.
114. Fayers PM A.N., Bjordal K, Groenvold, M, Curran D, Bottomley A (2001). *EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition)*, Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.,
115. Wei K.R., Yu Y.L., Yang Y.Y., et al. (2010). Epidemiological trends of nasopharyngeal carcinoma in China. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11 (1), 29-32.
116. Tang L.L., Sun Y., Mao Y.P., et al. (2014). Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*, 404-408.
117. Ho F.C., Tham I.W., Earnest A., et al. (2012). Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer*, 12, 98.
118. Wang X., Li L., Hu C., et al. (2008). Patterns of level II node metastasis in nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*, 89 (1), 28-32.

119. Li Y.Z., Xie C.M., Wu Y.P., et al. (2015). Nasopharyngeal carcinoma patients with retropharyngeal lymph node metastases: a minimum axial diameter of 6 mm is a more accurate prognostic predictor than 5 mm. *AJR Am J Roentgenol*, 204 (1), 20-23.
120. Tham I.W., Hee S.W., Yap S.P., et al. (2009). Retropharyngeal nodal metastasis related to higher rate of distant metastasis in patients with N0 and N1 nasopharyngeal cancer. *Head Neck*, 31 (4), 468-474.
121. Ma J., Liu L., Tang L., et al. (2007). Retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: prognostic value and staging categories. *Clin Cancer Res*, 13 (5), 1445-1452.
122. Tang L., Li L., Mao Y., et al. (2008). Retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma detected by magnetic resonance imaging : prognostic value and staging categories. *Cancer*, 113 (2), 347-354.
123. Ng S.H., Chang J.T., Chan S.C., et al. (2004). Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31 (8), 1073-1080.
124. Du X.J., Tang L.L., Mao Y.P., et al. (2016). Circulating EBV DNA, Globulin and Nodal Size Predict Distant Metastasis after Intensity-Modulated Radiotherapy in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer*, 7 (6), 664-670.
125. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., et al. (2005). *Pathology & Genetics Head and Neck Tumours*, IARC Press, Lion.
126. Tsao S.W., Yip Y.L., Tsang C.M., et al. (2014). Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, 50 (5), 330-338.
127. Gourzones C., Busson P., Raab-Traub N. (2013). Epstein-Barr virus and the pathogenesis of nasopharyngeal carcinomas. *Nasopharyngeal Carcinoma: Keys for Translational Medicine and Biology*, Landes Bioscience and Springer Science+Business Media, LLC, NewYork, 778, 42-60.
128. Lee A.W., Tung S.Y., Chan A.T., et al. (2006). Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 66 (1), 142-151.

129. Hui E.P., Ma B.B., Leung S.F., et al. (2009). Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 27 (2), 242-249.
130. Ma B.B., Hui E.P., Wong S.C., et al. (2009). Multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma--correlation with excision repair cross-complementing-1 polymorphisms. *Ann Oncol*, 20 (11), 1854-1859.
131. Chua D.T., Sham J.S., Au G.K. (2003). A phase II study of capecitabine in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma pretreated with platinum-based chemotherapy. *Oral Oncol*, 39 (4), 361-366.
132. Al-Sarraf M P.T., Cooper JS (1990). Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology group study. *J Clin Oncol*, 8 (8) 1342 – 1351.
133. Heng D.M., Wee J., Fong K.W., et al. (1999). Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*, 86 (10), 1912-1920.
134. aaaTuyên, Nguyễn Văn Tuyên N.T.M. (2013). Kết quả xạ trị gia tốc ung thư vòm mũi họng giai đoạn I-II tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Thực hành*, 864 (3), 59-61.
135. Kwong D.L., Sham J.S., Au G.K., et al. (2004). Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol*, 22 (13), 2643-2653.
136. Lu H., Chen J., Huang B., et al. (2010). Feasibility and efficacy study of weekly cisplatin with concurrent intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *Oral Oncol*, 46 (10), 743-747.
137. Ho H.C., Lee M.S., Hsiao S.H., et al. (2008). Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*, 128 (7), 790-798.

138. Shi Q., Shen C., Kong L., et al. (2014). Involvement of both cervical lymph nodes and retropharyngeal lymph nodes has prognostic value for N1 patients with nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol*, 9, 7.
139. Toya R., Murakami R., Saito T., et al. (2016). Radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: the predictive value of interim survival assessment. *J Radiat Res*, 57 (5), 541-547.
140. Xu P., Min Y., Blanchard P., et al. (2017). Incidence of small lymph node metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma: Clinical implications for prognosis and treatment. *Head Neck*, 39 (2), 305-310.
141. Chang J.T., See L.C., Liao C.T., et al. (1998). Early stage nasopharyngeal carcinoma: radiotherapy dose and time factors in tumor control. *Jpn J Clin Oncol*, 28 (3), 207-213.
142. Fortin A., Bairati I., Albert M., et al. (2002). Effect of treatment delay on outcome of patients with early-stage head-and-neck carcinoma receiving radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52 (4), 929-936.
143. Bjordal K., de Graeff A., Fayers P.M., et al. (2000). A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*, 36 (14), 1796-1807.
144. Fang F.M., Tsai W.L., Chien C.Y., et al. (2010). Pretreatment quality of life as a predictor of distant metastasis and survival for patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*, 28 (28), 4384-4389.
145. Huang T.L., Chien C.Y., Tsai W.L., et al. (2016). Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck*, 38 Suppl 1, E1026-1032.
146. Hong J.S., Tian J., Han Q.F., et al. (2015). Quality of life of nasopharyngeal cancer survivors in China. *Curr Oncol*, 22 (3), e142-147.