

## ĐẶT VẤN ĐỀ

### 1. Lý do chọn đề tài

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

Tại Việt Nam, việc đánh giá vai trò của hóa xạ kết hợp phần lớn tập trung vào giai đoạn III-IVB, còn thiếu các nghiên cứu phối hợp hóa xạ trị cho bệnh nhân giai đoạn II.

### 2. Mục tiêu của đề tài

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.*

### 3. Những đóng góp của luận án

UTVMH giai đoạn II gặp ở nam nhiều hơn nữ (1,8/1). Độ tuổi hay gặp 40-59 (66,2%). Triệu chứng cơ năng đầu tiên và lúc vào viện hay gặp nhất là nổi hạch cổ (33,9%; 90,3%). Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến khi nhập viện chủ yếu < 3 tháng (56,5%). U vòm dạng sùi gặp nhiều nhất (74,2%). Xâm lấn khoang cận hầu (XLKCH) gặp 45,2%. Vị trí hạch hay gặp nhất là nhóm II (87,5%). Kích thước hạch <3cm gặp chủ yếu (89,3%). Phân nhóm T2N0, T1N1, T2N1 lần lượt là 9,7%; 54,8%; 35,5%. Ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm đa số (96,7%).

Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) tại u và hạch là 93,5%; đáp ứng một phần (ĐUMP) 6,5%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (STTB) 1, 2, 3 năm lần

lượt là 100%; 93,4%; 88,7%. Thời gian sống thêm trung bình là 41,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh (STKB) 3 năm là 86,0%. XLKCH, kích thước hạch  $\geq 3-6\text{cm}$ , trì hoãn điều trị  $> 2$  tuần là các yếu tố tiên lượng xấu cho thời gian STTB ( $p < 0,05$ ). XLKCH và kích thước hạch có giá trị tiên lượng độc lập.

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

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

#### 4. Cấu trúc của luận án

Luận án gồm 120 trang với 4 chương: đặt vấn đề 2 trang, chương 1 (tổng quan) 41 trang, chương 2 (đối tượng và phương pháp nghiên cứu) 14 trang, chương 3 (kết quả nghiên cứu) 23 trang, chương 4 (bàn luận) 37 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang.

Luận án có 31 bảng, 13 biểu đồ, 10 hình ảnh, 146 tài liệu tham khảo (13 tài liệu tiếng Việt, 133 tài liệu tiếng Anh).

### CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ học

1.2. Giải phẫu

1.2.1. Giải phẫu vòm mũi họng

1.2.2. Dẫn lưu bạch mạch ở vùng vòm mũi họng

1.3. Chẩn đoán

1.3.1. Lâm sàng

1.3.2. Cận lâm sàng

1.3.3. Chẩn đoán giai đoạn: Chẩn đoán giai đoạn theo UICC/AJCC 2010.

1.4. Điều trị

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

1.4.2. Xạ trị: Kỹ thuật xạ trị (XT): 3D, IMRT, XT phân liều biến đổi, XT dưới hướng dẫn của hình ảnh, trong đó XT 3D được sử dụng trong nghiên cứu.

1.4.3. Hóa trị: Các hình thức hóa trị (HT) kết hợp với xạ trị: hoá trị bổ

trợ trước, HXĐT, hoá trị hỗ trợ, hoá trị hỗ trợ trước + HXĐT. HXĐT với Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> hàng tuần x 6 tuần hay Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, ngày 1,22,43.

#### 1.4.4. Điều trị đích

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

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

##### 1.6.1. Đặc điểm bệnh học của UTMH giai đoạn II

##### 1.6.2. Kết quả điều trị UTMH giai đoạn II

#### Một số nghiên cứu trên thế giới về HXĐT trên BN UTMH giai đoạn II

Xu (2011) nghiên cứu trên 392 BN UTMH T2N1M0 (HXĐT so với XT đơn thuần). Kết quả: 5 năm sống thêm không tái phát cao hơn ở nhóm HXĐT (91,5% so với 77,3%; p=0,007).

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

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 CLCS của BN UTMH giai đoạn II so với XT 2D hay 3D.

Theo Luo (2014), 3 năm STTB của BN HXĐT (IMRT) cao hơn so với IMRT đơn thuần (100 so với 81,4%, p=0,04).

Kang (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%.

Nghiên cứu của Guo (2016) kết hợp HT với IMRT trên 311 BN 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 (91,1%; 90,6%; 95,9% và 87,6%).

Lu Ning Zhang (2015) phân tích đa biến trong nghiên cứu trên 661 BN GDII và T3N0M0 điều trị IMRT + HT, thấy HXĐT không làm giảm nguy cơ tử vong, di căn xa, tái phát tại vùng.

Fan Zhang (2015) nghiên cứu trên 440 BN giai đoạn II và T3N0M0 xạ trị IMRT so với HXĐT. Kết quả không có khác biệt về sống thêm (STTB: 98,2% so với 98,9%; p= 0,276). Tác giả thấy tăng đáng kể tỷ lệ độc tính cấp của HXĐT.

Pan (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. Tác giả chú ý BN xạ IMRT có tỷ lệ độc tính cấp và mạn thấp hơn.

Phân tích tổng hợp đầu tiên về IMRT+HT so với IMRT đơn thuần trên 2.138 ca UTMH giai đoạn II của Xu (2017) 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). Tuy nhiên, BN HXĐT có tỷ lệ độc tính cao hơn hẳn.

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).

Về cơ bản, các tác giả cho thấy, HXĐT làm tăng hiệu quả điều trị so với XT đơn thuần trong UTMH giai đoạn II. Tuy nhiên với kỹ thuật XT hiện đại như IMRT, 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.

1.7. Một số nghiên cứu về UTMH tại Việt Nam

1.8. Hoá chất sử dụng trong nghiên cứu

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

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu là 62 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán UTMH 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**

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

functioning (68,2); cognitive functioning (81,5); bad symptom scores are: financial problems (48,8); appetite loss (39,5); fatigue (29,8) and insomnia (20,9). According to QLQ-H&N35 bad scores: dry mouth (59,3); sticky saliva (49,3); teeth (34,5); weight loss (31.5).

## **RECOMMENDATION**

1. Continue to follow up in order to affirm the longer outcome of CCRT in NPC stage II.

2. Carry out further studies on NPC stage II treated with advance technique such as IMRT in combination with chemotherapy to find out the most effective modality for the patients to improve not only survival but also quality of life.

- Cervical LN was prominently the first clinical symptom and most common at the time of hospitalization (33.9%, 90.3%).

- The time of hospitalization was usually under 3 months (56.5%).

- The swollen type of tumour gross was frequent. The rate of parapharyngeal space (PPS) invasion: 45.2%. The rate of level II LN was highest (87.5%). The size of LNs was mostly < 3cm (T2N0, T1N1, T2N1 are respectively: 9.7%; 54.8%; 35.5%). The undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT) was most common (96.7%).

## 2. The outcome of treatment

### 2.1. Response rate

- Response rate of primary tumour: CRR 96.8%, PRR: 3.2%

- Response rate of regional LN: CRR 94.6%, PRR 5.4%

- Response rate of tumour LN: CRR 93.5%, PRR 6.5%

### 2.2. Survival

- Medium survival time: 42.3 months. 1,2, 3-year overall survival (OS): 100%; 93.4%; 88.7%, respectively. 3-year disease free survival (DFS) rate: 86.0%.

- The poor prognosis for the OS was PPS invasion,  $\geq 3$ -6cm LN and the delay time of treatment > 2 weeks ( $p < 0.05$ ), of which PPS invasion

and node size were independent prognosis factors.

### 2.3. Toxicities

- The rate of acute toxicities grade 3: leucopenia 9.7%, neutropenia 9.7%, dermatitis 17.7%, mucositis 24.2%, vomiting 9.7%. There were no renal and liver toxicities. Chronic toxicities: xerostomia grade 3: 21.5%, trismus grade 1-2: 16.1%, skin fibrosis grade 1-2: 48.2%.

### 2.4. Quality of life

- Global health status score: 61,1. According to QLQ C30 some good functioning scores: physical functioning (79,2); role

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

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

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

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

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

Thời gian nghiên cứu: từ 4/2014 đến 4/2018, tại Bệnh viện K.

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

BN UTVMH, sau khi vào viện được thăm khám và điều trị theo quy trình: Khám lâm sàng, nội soi vòm mũi họng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng (sinh thiết u hoặc hạch làm mô bệnh học, MRI hoặc CT scan sọ mặt, siêu âm ổ bụng, Xquang tim phổi, xạ hình xương, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận). Chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn II (theo UICC/AJCC 2010)

### 2.2.4.2. Quy trình điều trị

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

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

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

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

- Theo dõi sau điều trị: mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong năm tiếp theo. Đánh giá tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa, phát hiện các biến chứng muộn, đánh giá CLCS, kết quả sống thêm.

### 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 (giới, tuổi); chỉ số PS; triệu chứng cơ năng (đau đầu, ngạt mũi, ù tai, chảy máu mũi, nổi hạch cổ); đặc điểm tổn

thương đại thể của u, đặc điểm tổn thương của hạch (vị trí, mật độ, kích thước); phân nhóm giai đoạn (T1N1, T2N0, T2N1); 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: đánh giá sau kết thúc điều trị 2-3 tháng. Phân độ đáp ứng theo tiêu chuẩn của RECIST 2000.

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

### 2.3.3. Các chỉ tiêu về độc tính

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

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

### 2.3.4. Các chỉ tiêu về chất lượng cuộc sống

Ghi nhận một số chỉ số về CLCS theo bảng câu hỏi tự điền QLQ-C30 và QLQ-H&N35. 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 theo hướng dẫn của EORTC. Đối với CLCS tổng thể và 5 thước đo chức năng 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.

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

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

### 2.5. Đạo đức nghiên cứu

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

#### 4.2.5.2. EORTC QLQ H&N35

According to QLQ-H&N35 bad scores were: dry mouth (59.3), sticky saliva (49.3), teeth (34.5), weight loss (31.5), felt ill (25.9), swallowing (23.5), nutritional supplements (24.1). These indexes related to head and neck symptoms affecting to QoL of patients very much. In comparison with Pan, we have seen that our scores were almost lower with the dry mouth, sticky saliva, teeth, weight loss, felt ill, swallowing score of CCRT group: 39.2, 7.8, 32.0, 13.7, 15.7, 17.5 and of RT group: 39.4, 4.9, 27.9, 5.5, 13.3, 14.1. For the RT technique, Pan found that IMRT improved the head and neck symptoms vs 2DRT group (dry mouth, sticky saliva, teeth, swallowing: 19.0, 2.3, 7.14, 2.9 vs 54.5, 7.1, 40.4, 22.2).

Although there were poor head and neck scores affecting to patients QoL, in general, QoL indexes in our study was acceptable, especially the Global health status.

In brief, we have confirmed that CCRT is effective for NPC stage II. The weekly Cisplatin based regiment was convenient for implementation and well tolerable. Besides, we had also restriction: for early NPC, the failure rate at the first 5 years nearly low, but our study time was short so the data was shown not suitable for comparing to that of other researchers. Furthermore, most of studies on NPC stage II in recent time using IMRT have shown the significant better survival as well as improve the QoL for patients in comparison with us.

### CONCLUSION

Studying on 62 cases NPC stage II treated with CCRT based weekly Cisplatin at K Hospital from 4/2014 to 4/2017, we drew several results as follow:

#### 1. Clinical and subclinical characteristic

- NPC stage II was more common in male than female (male/female:1.8/1). Patients at the age of 40-59 was most common (66.2%).

IMRT and did not show the grade 3-4 skin fibrosis. For us, we met 48.2% and only at grade 1-2.

\* **Trismus:** Although trismus was almost the complication of RT, when in combination with CT, this toxicity increased fairly. Dang Huy Quoc Thinh found that there was considerable higher rate of trismus of CCRT group vs RT group (16.5% vs 3.5,  $p=0.025$ ). 16.1% patients in our study had trismus (grade 1-2). Like other IMRT studies, the rate of trismus decreased significantly. For Chen (2011): trismus grade 3: 1.7%, Luo (2014): 2.9 % (grade 1).

#### 4.2.5. Quality of life

##### 4.2.5.1. EORTC QLQ C30

QoL was assessed for 56 patients have lived at the last follow up. The result according to QLQ C30 are as follow: Global health status score (QL2): 61.1, physical functioning (PF2) 79.2; role functioning (RF2) 68.2; emotion functioning (EF) 71.9, cognitive functioning (CF) 81.5 and social functioning (SF) 66.9. Our Global health status score was at average level and was acceptable. The QL2 score of other researchers are as follow: Fang: 52.9; Huang: 66; Hong 74.2.

Another study of Pan on NPC stage II treated with CCRT (2DCRT and IMRT) showed the same several scores with us: QL2 (67.8), PF2 (80.3), RF2 (76.8), CF2 (81.5 and SF 73.2. However these score was lower than that of patients treated with RT alone (QL2, PF2, RF2, EF, CF, SF: 76.7, 87.4, 87.9, 82.3, 77.9 and 78.8, respectively). And the results of patients treated with IMRT were the best (QL2, PF2, RF2, EF, CF, SF: 86.3, 97.6, 98.8, 92.2, 95.2 và 98.8).

Poor EORTC QLQ C30 scores were: financial difficulties (FI) 48.8; appetite loss (AP) 39.5; fatigue (FA) 29.8; insomnia (SL) 20.9. These score were the same as scores of patients treated with CCRT by Pan, but still lower than that of RT alone group with the FI, FA, AP, and SL: 27.3, 8.5, 18.6, 34.6, respectively. The our AP score (29.8) was rather higher than that of Pan study (CCRT group: 7.19, RT group: 8.5).

## CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 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	Số lượng	Tỷ lệ %
18-29	2	1	3	4,8
30-39	8	3	11	17,7
40-49	11	7	18	<b>29,1</b>
50-59	13	10	23	<b>37,1</b>
≥60	6	1	7	11,3
<b>Tổng số</b>	<b>40</b>	<b>22</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**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 (66,2%). 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	<b>56,5</b>
≥3-6 tháng	19	30,6
> 6 tháng	8	12,9
<b>Tổng số</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Thời gian từ khi phát hiện bệnh đến lúc nhập viện dưới 3 tháng gặp nhiều nhất (56,5%).

**Bảng 3.3. Triệu chứng cơ năng**

Triệu chứng	Số lượng	Tỷ lệ %	
<b>Triệu chứng cơ năng đầu tiên</b>	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	<b>33,9</b>
<b>Triệu chứng cơ năng khi đến viện</b>	Đau đầu	39/62	<b>62,9</b>
	Ngạt tắc mũi	22/62	35,5
	Ù tai	34/62	<b>54,8</b>
	Chảy máu mũi	16/62	25,8
Hạch cổ	56/62	<b>90,3</b>	

**Nhận xét:** Triệu chứng cơ năng đầu tiên và khi vào viện gặp nhiều nhất là nổi hạch cổ (33,9% và 90,3%).

### 3.1.3. Đặc điểm u nguyên phát

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

Nhận xét: U dạng sùi gặp nhiều nhất (74,2%).

### 3.1.4. Đặc điểm hạch cổ di căn

**Bảng 3.5. Vị trí, kích thước và đặc điểm hạch cổ di căn**

Vị trí	Số lượng (56)	Tỷ lệ %	
			Hạch sau hầu
Vị trí	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
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: 56/62 BN có hạch cổ. Phần lớn hạch gặp nhóm 2 (87,5%). Hạch < 3 cm gặp nhiều nhất (89,3%).

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

**Bảng 3.6. 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
<b>Tổng số</b>	<b>6 (9,7%)</b>	<b>56 (90,3%)</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

Nhận xét: 45,2% có XLKCH (T2). 90,3% có hạch cổ (N1). T1N1: 54,8%; T2N0: 9,7%; T2N1 chiếm 35,5%.

### 3.1.6. Đặc điểm mô bệnh học



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm mô bệnh học**

(18.2%), higher than Phung Thi Huyen (7.1%), lower than Pham Lam Son (51.0%) and Bui Vinh Quang (46.5%).

\***Mucositis:** In our study, there was 100% patients having mucositis and the most common was grade 2 (61.3%), grade 3: 24.2%. For us, mucositis grade 3 of weekly Cisplatin regiment was usually higher than that of Cisplatin three weeks. For example, Kim: 50% vs 48.1%; Tao: 31.5% vs 29.6%; Lee: 15.1% vs 12.5%. Several other studies using Cisplatin weekly also showed the same data. Lu: 27.3%; Chen 45.6%; Xu (2015): 46.4%. This rate was rather higher than that of Cisplatin three weeks studies (Luo: 0.0%; Xu: 32.9%). However, the rate of mucositis in our study was the as same as Cisplatin weekly studies by Dang Huy Quoc Thinh (24.8%), Phung Thi Huyen (19.0%), Pham Lam Son (29.4%) and lower than that of Cisplatin every three weeks study by Bui Vinh Quang (41.0%).

\* **Vomiting:** 58.1% of our patients had vomiting, almost grade 1,2 (48.4%). This was slightly lower than that of Bui Vinh Quang (60.7%, grad 1-2: 51.8%), but higher than that of Dang Huy Quoc Thinh (26.8% grade 1-2), and the same as Phung Thi Huyen (grade 1-2: 50%). It is explained by the low dose of Cisplatin weekly regiment.

#### 4.2.4.2. Chronic toxicities

##### \* Xerostomia

Most of our patients got xerostomia (91.1%), of which grade 2 was highest (35.7%), grade 3 was 21.5%. This number was similar to Bui Vinh Quang: grade 3-4: 23.2%, lower than that of Dang Huy Quoc Thinh (59.5%). For the patients treated with IMRT, this complication was rather lower, for example from Tao and Luo studies, there was only xerostomia grade 1-2 (86.4% and 69.6%).

\* **Skin fibrosis:** According Ngo Thanh Tung, RT with Cobalt 60 caused skin fibrosis at the rate of 50.9%, of which 11.3% patients could not move their necks. For Dang Huy Quoc Thinh, the rate of skin fibrosis was 74.4% (grad 3: 37.2%); Bui Vinh Quang: 64.3%, there was not grade 3. Tao and Luo used



from >2 week interrupted was shorter than <2 week group: 49.54 months vs 30.97 months (p=0.003) and DFS time: 46.2 vs 23.8 months, p=0.02.

PPS invasion, LN size and interrupted time were prognosis factors, of which PPS invasion and LN size were independent prognosis factors for OS in our study.

#### 4.2.4. Toxicities

##### 4.2.4.1. Acute toxicities

**\*Hematology toxicities:** In comparison between three weeks Cisplatin and weekly based CCRT studies, there was a lower rate of toxicities in weekly regiment than the other, however, this was not significance. In NPC stage II, many athours recognised that the rate of 3-4 grade toxicities was acceptable. For example, Luo et al. showed leukopenia grade 3-4: 13.6%; Chen: leukopenia/neutropenia 12.9%, 0.8% thrombocytopenia grade 3; Xu (2015): leukopenia grade 3: 4.7%, thrombocytopenia grade 3: 7.0%. Xu (2011): leukopenia grade 3-4: 12.2%, thrombocytopenia grae 3-4: 6.6%. Our data were the same: toxicities at grade 3-4 was lower than other grade: leukopenia 67.7% (grade 2 was most common: 30.6%); neutropenia 51.6%, (grade 1 was highest: 30.6%); anemia 36.1% (grade 1: 33.8%); Thrombocytopenia only accounted for 8.1% (only grade 1).

**\* Renal and liver dysfunction:** In general, renal and liver dysfunction was the toxicity caused by chemotherapy, especially by Cisplatin, one of the agent causing severe renal dysfunction. However, according to many stydies, renal and liver toxicities of Cisplatin based CCRT was not common, and allways at low grades. In our study, there was no renal and liver dysfunction.

**\* Dematitis:** 100% our patients suffered from dematitis and grade 2 was frequent (58.1%), grade 3: 17.7%. This rate of dematitis was higher than that of oversea studies. For instance, Kim et al: dematitis grade 3: 3.2%; Lu: 4.5%; Tao: 3.7%; Lee: 1.8%; Chen: 11.2%; Xu: 7.7%. In comparison with other athours in Vietnam, we had as equivalent result as Dang Huy Quoc Thinh

**Nhận xét:** 96,7% BN có mô bệnh học là loại ung thư biểu mô không biệt hóa. Có 1 BN là ung thư biểu mô vảy kém biệt hóa và 1 BN ung thư biểu mô không sùng hóa.

### 3.2. Kết quả điều trị

#### 3.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị

**Bảng 3.7. Tuân thủ điều trị**

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

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

**Bảng 3.8. Thời gian trì hoãn điều trị**

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

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

#### 3.2.2. Đáp ứng sau điều trị

**Bảng 3.9. Đáp ứng sau điều trị**

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

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

#### 3.2.3. Thời gian sống thêm

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

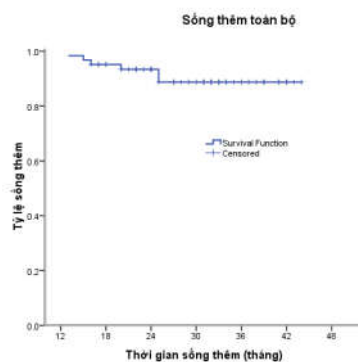
**Bảng 3.10. Tình trạng bệnh nhân đến thời điểm dừng nghiên cứu**

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

**Nhận xét:** Có 4/62 BN không ĐUHT có chỉ định điều trị hoá trị bổ trợ (2 BN đồng ý điều trị, 2 BN từ chối điều trị). Thời gian theo dõi trung bình  $29,0 \pm 8,1$  tháng, dài nhất 44 tháng, ngắn nhất 13 tháng, đến thời điểm dừng nghiên cứu có 6/62 BN tử vong, phần lớn trong 2 năm đầu. 100% BN tử vong do bệnh tái phát (01 bệnh nhân di căn xương, 02 di căn phổi, 03 tái phát tại chỗ).

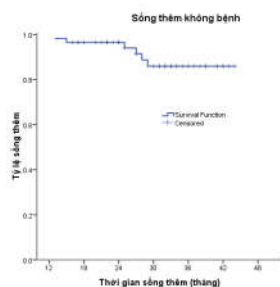
**Bảng 3.11. Sống thêm toàn bộ**

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



**Biểu đồ 3.2. Sống thêm toàn bộ**

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



**Biểu đồ 3.3. Sống thêm không bệnh**

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

(non-PPS invasion) vs T2 (PPS invasion): 95.7 vs 80.4%,  $p=0.047$ . According to Xiao, 5-year OS, DFS of PPS invasion vs non-PPS invasion groups was 87.9%, 88.0% vs 75.0% and 71.2%,  $p=0.003$ . Cheng indicate that: although altogether at N1 stage, the non-PPS invasion patients achieved 5-year OS higher than PPS invasion patients significantly. Ho et al. found that 5-year DFS decreased in accordance with the increase of PPS invasion grade 0,1/2,3: 96.0%, 82.0%, 45.0%, and the author confirmed the PPS invasion was independent prognosis factor for survival. Tang et al. also considered that, in the IMRT era, PPS invasion still poor prognosis for the NPC patients.

For regional LN, our study had only 2 groups (N1 and N0). The difference of OS between these groups was not significant (83.3% vs 89.2%;  $p=0.570$ ). It was probably that in N0 group, many patients suffered from PPS invasion and PPS invasion was the main prognosis factor. But, in two difference size groups (<3 và  $\geq 3-6$ cm), there was significant difference of OS: 95.6% và 72.8%;  $p=0.032$ . Toya et al. divided <1,5cm and  $\geq 1,5$ cm groups, and also found the OS difference (70.5% vs 12.5%). Or a study of Du with <3cm và  $\geq 3-6$ cm group had the same result when cofirmed that LN size was the independent prognosis factor for distance metastasis.

Discussing about the TNM stage, our study showed the lowest OS of T2N1 group: 79.3% vs 95.7% and 83.3% of T1N1 and T2N0 groups, although the difference was not significant ( $p=0.137$ ). When combining T1N1 and T2N0 in to uniqe group, the difference was more obvious, but still not significant: 93.9% và 79.3%;  $p=0.085$ . With the bigger sample zise and the longer folow up, this difference will be made sure.

\* **Interrupted time:** For interrupted time of treatment, there was

many study realised the poor prognosis of it. Our data also found the poorer OS survival in >2 week interrupted group: 95.9% vs 65.8% of <2 week interrupted group,  $p=0.006$ . This result was the same of Pham Lam Son: Medium OS time of patients suffered

three weeks was applied by many researchers and have shown the effectiveness, but the poorer tolerance was a problem. The prominent suitability of Cisplatin weekly was mentioned in several studies. This modality have created the effectiveness on disease control as well as good tolerance. However, there were not many studies on NPC stage II. Basically, researchers believed that there was no different survival between two modalities, however, Cisplatin weekly regiment have given the better tolerance.

Kim et al. when compared two regiments of Cisplatin dose, concluded that weekly Cisplatin was more suitable because of its reduction of RT interruption as well as lower toxicities. Lu in a phase II study on NPC stage II-IVB used Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> + IMRT for 22 patients: 1-year OS, LRFS and DMFS were 95.5%, 95.5% and 100%. Jagdis also showed no difference of OS and toxicity rate between two regiments. And according to Tao, there was the same outcome of 5-year OS (85.2% vs 78.9%, p>0.05). While Su in a study on NPC stage II treated with CCRT (IMRT), found the similar result of two modality and in three weeks group, there was improvement of 5-year OS (98.4% vs 8.9%, p=0.013).

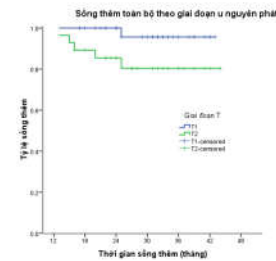
Our data also confirm that the outcome of CCRT was better than RT alone in NPC stage II. However, it was not appropriate to comparison with other studies on CCRT, because of our shorter time as well as the differences of the population of each study. Furthermore, when referring to the researches on NPC stage II treated with IMRT alone or CT+IMRT, we have recognized that with this advance technique, not only the patients survival was significantly improved but also the toxicities were considerably decreased. This issue will be our orientation for study in the future.

#### 4.2.3.2. Prognosis factors

##### \* Primary tumour stage, regional lymph node, and disease stage

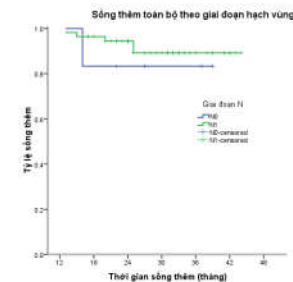
There was significant difference of OS between T stages: T1

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



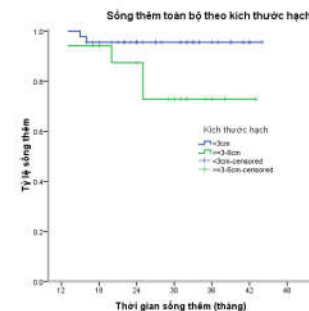
**Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn u nguyên phát**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ theo giai đoạn u: T1 (chưa XLKCH): 95,7%; T2 (XLKCH): 80,4%. **p=0,047.**



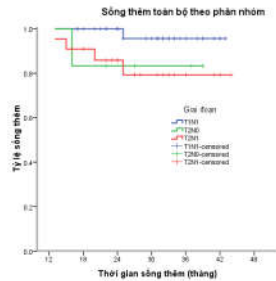
**Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn hạch**

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



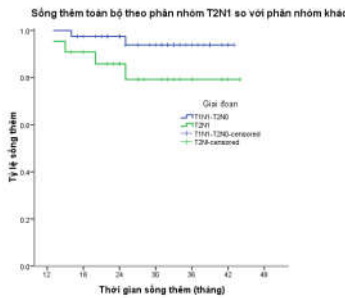
**Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch**

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



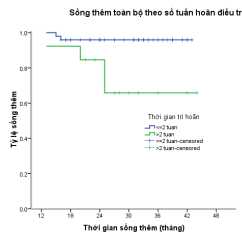
**Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo phân nhóm**

**Nhận xét:** Xu hướng sống thêm dài hơn ở phân nhóm T1N1 và T2N0 (95,7%; và 83,3%) so với T2N1 (79,3%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p=0,137.



**Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo phân nhóm T2N1 so với các phân nhóm khác**

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ có sự khác biệt rõ rệt hơn ở nhóm T2N1 so với các phân nhóm khác (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 trị hoãn điều trị**

CT for survival of all stages were: I,II (almost stage II) HR: 0.95; 95% CI:0.65-1.44. This result did not favor for the use of CT in addition with radiotherapy in early NPC. Other researcher, Pan (2017), had the same opinion when showed the similar survivals between CRT and RT alone group on NPC stage II.

The opinion in favor or not in favor of CRT was chiefly based on conventional RT. Beside the adding CT to RT, many authors have applied new RT techniques to improve the outcome of NPC treatment. Up today, IMRT is a new advance technique that not only gives the better survival but also considerably decreases the rate of toxicities and contributes to improving the quality of life for the patients.

There were survival of NPC stage II patients treated with IMRT alone for NPC stage II. Wong: 3-year OS: 90.9%; Su (2012): 5-year OS: 97.3%.

The combination of IMRT and CT was reported to bring perfect result for stage II NPC. According to Luo: 3-year OS rate of CCRT (IMRT) was higher than that of IMRT alone (100% vs 81.4%, p=0,04). However, some other authors considered that patients treated with CCRT did not achieve good outcome as well as those treated with IMRT alone. Moreover, they also suffered from higher rate of toxicities. Chen showed 5-year OS of CCRT vs IMRT alone: 93.9%; 95.2%; p=0.937. In a meta analysis study, Xu (2017) showed the same survival outcome of CCRT vs IMRT alone. Recently, Liu, in another meta analysis study also concluded that CCRT did not improve the OS in comparison with IMRT alone (HR=1.17; 95% CI 0.73–1.89; p=0.508). In general, most of the researchers believed that IMRT brought better outcome for NPC stage II than conventional RT and CT in combination with RT did not improve the survival as well as the IMRT alone.

*CCRT based on Cisplatin weekly vs every three weeks.* Although NCCN recommends CCRT for treating NPC stage II, there was not standard guideline for choosing whether Cisplatin weekly or every three weeks. CCRT based on Cisplatin every

chemotherapy. 2 patients agreed to be treated with adjuvant regiment and 2 patients refused. The medium follow up time: 29.0±8.1 months (13-44 months), at the last follow-up 6/62 patients died, almost died at the first 2 years. 100% died of recurrence or metastatic, not for other reason. The medium survival time was 41.3 months. 1, 2, 3 year OS rate were 100%; 93.4 and 88.7%; DFS rate was 86.0%. In comparison with NPC studies using radiotherapy alone, we have realized that RT alone was not enough for the NPC stage II, especially for the T2N1 group. This problem were reported in several researches. For instance, Heng used RT alone to treat for NPC patients stage I-IVB (AJCC 1997), of which stage IIB patients had 5-year OS at 75%. Chua et al. : for stage II, the 10-year disease specific survival recurrence free survival (RFS), local RFS, LN RFS, and distant metastasis free survival rates were 60%, 51%, 78%, 93%, and 64%; Patients at stage II (AJCC 1997) treated with RT alone from Hong' research had 5-year OS at 73%; Xiao: for stage II, the 5-year OS 85%; 5-year OS for T2N1 only 73.1% (p<0.05).

In Vietnam, many studies on NPC were conducted, but almost at stage III-IVB. There were only few studies on stage II NPC. Ngo Thanh Tung studied the survival condition of patients treated with RT alone (Cobalt 60): OS rate for stage I, II was 60%. Nguyen Van Tuyen (accelerated RT): the 3-year OS and DFS for stage I,II (UICC/AJCC 2002)100% and 92.4%, however, there were only 13/126 patients (10.3%) at stage IIB, and the survival results of stage I and II were combined; for the stage I and II separately, the 3-year and 4-year DFS of stage I group were 100% and 100% vs 90.6% and 57.9% of stage II group, respectively.

The significant improvement in survival of NPC stage II were reported in studies where RT was in combination with CT. There were many combined modalities, of which the most common regiment was CCRT.

However, there have been also controversies about the role of CT in stage II NPC. In MAC-NPC 2 study (2015), the role of

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

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

**Bảng 3.12. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm**

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

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

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

3.2.4.1. **Độc tính cấp**

**Bảng 3.13. Độc tính cấp trên huyết học**

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

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

**Bảng 3.14. Độc tính cấp ngoài huyết học**

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

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

3.2.4.2. **Biên chứng muộn**

**Bảng 3.15. Biên chứng muộn**

Biên chứng	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%



<b>Khô miệng</b>	5	8,9	19	33,9	20	<b>35,7</b>	12	21,5	0	0
<b>Xơ hóa da</b>	29	51,8	18	<b>32,1</b>	9	16,1	0	0	0	0
<b>Khít hàm</b>	47	83,9	6	<b>10,7</b>	3	5,4	0	0	0	0

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

### 3.2.5. Chất lượng cuộc sống

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

**Bảng 3.16. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30**

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

**Nhận xét:** Điểm CLCS tổng thể là 61,1. Chức năng hoạt động và chức năng nhận thức có số điểm cao nhất: 80,5 và 81,5. Triệu chứng có số điểm tối nhất lần lượt là vấn đề tài chính, chán ăn, mệt mỏi, mất ngủ.

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

**Bảng 3.17. 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 quá khô	<b>49,3</b> (25,6)
Khó nuốt	<b>23,5</b> (21,1)	Ho	19,8 (29,3)
Vị giác và khứu giác	20,4 (27,9)	Cảm giác ôm	<b>25,9</b> (27,2)
Lời nói	16,9 (25,3)	Dùng thuốc giảm đau	7,4 (26,4)
Ăn nơi công cộng	20,5 (20,8)	Dinh dưỡng bổ sung	<b>24,1</b> (43,1)
Giao tiếp nơi công cộng	14,1 (17,6)	Ăn qua sonde	0,0
Vấn đề răng	<b>34,5</b> (34,2)	Giảm cân	<b>31,5</b> (46,8)
Há miệng	10,5 (22,3)	Tăng cân	11,1 (31,7)
Khô miệng	<b>59,3</b> (29,4)		

**Nhận xét:** Các chỉ số không tốt lần lượt là: khô miệng (59,3); nước bọt quá khô (49,3); răng miệng (34,5); giảm cân (31,5); cảm giác ôm (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).

implementation of some CCRT studies based on Cisplatin weekly: Dang Huy Quoc Thinh: 98.3% or Cisplatin every three weeks CCRT by Bui Vinh Quang: 100%, Jagdis (Cisplatin weekly vs three weeks): 98% vs 93%. The medium dose of RT of the Cisplatin every three weeks and Cisplatin weekly according to Kim: 68.2±5.5Gy vs 68.4±6.0Gy; Lee (2015): 67.3±10.0 vs 68.3±8.1Gy.

For the CT implementation, there were 53/62 (85.5%) received enough 6 cycles, 9/62 (14.5%) received 5 cycles. The main reason for not having enough CT cycles was the high grade toxicities, especially hematology toxicity or dermatitis and mucositis. Between to groups of Cisplatin dose, the rate of CT implementation was lower in the every three weeks group. Lee (2005): 52%; Lee (2006): 67%; Xu (2011): 64%; Kim 84%; Tran Hung: 55,5%; Bui Vinh Quang: 71.4%. And for the weekly group, the data are as follow: Chan: 95.4%; Kim: 92%; Chen: 78.4%; Pham Lam Son: 76.5%; Dang Huy Quoc Thinh: 85.1%.

Our study indicated that 38.8% had interrupted time < 1 week, 40.3%: 1-2 weeks and 20.9% more than 2 weeks. The rate of interrupted time > 2 weeks in the weekly arm frequently lower than that of three weeks arm, like Pham Lam Son: 19.6%; Kim: 16.7%. For the three weeks arm: Kim: 83.3%; Tran Hung: 60.2%. With the high rate of CT implementation and low rate of interrupted time, Cisplatin weekly arm was considered to be more tolerable.

#### 4.2.2. Response rate

NPC, especially UCNT is very sensitive to RT as well as CT. In our study, there was 96.7% UCNT so the response rate of all stage was rather high. In the study on NPC stage II by Chen, CR rate was 99.1%; Xu (2015): 95.3%. Our study also showed the high rate of response: CR rate of tumour and node: 93.5%; PR rate: 6.5%.

#### 4.2.3. Survival

##### 4.2.3.1. Overall survival and disease free survival

There were 4/62 patients achieved PR having to receive adjuvant

(45.2%). It could be explained that in this study, the rate of using MRI was not 100%.

#### 4.1.4. Regional lymph nodes

According to many researchers, the rate of cervical LN in NPC was very high. In the study by Bui Vinh Quang this rate was: 97%, Le Chinh Dai: 90.8%, Ho: 84.9%. Our cervical LN rate was similar: 90.3%.

Retropharyngeal LN are regarded as the first echelon nodal stations for NPC. Retropharyngeal LNs usually accounted for 70-80%. Ng: 82%, Bui Vinh Quang: 53.1%, Ho: 69.4%. The rate of retropharyngeal LNs in this study was lower, may be for the omission in diagnosis and our stage was earlier. Metastatic involvement of jugulodigastric (Level II) is also very common. According to Ng: 95.5%, Le Chinh Dai: 66.41%, Bui Vinh Quang: 83.7%, Wang: 93.2%, Ho: 70.4%. We have similar result: 87.5%.

The size of LN in N1 group is  $\leq 6$ cm. But in this study, almost patients had LN  $< 3$ cm (89.3%). It was suggested that in cases with  $\geq 3$ cm- 6cm LN, the primary tumour spread out to T2. This rate as the same the data of Du in the study with NPC stage II: LN  $< 3$ cm: 91.2%.

UICC/AJCC 2010 TNM staging: T1N1, T2N0, T2N1 were 54.8%, 9.7%, 35.5%, respectively.

#### 4.1.5. Histopathology classification

The UCNT type is the most common histopathology type in NPC in Vietnam, approximately 80-90%, for example, Ngo Thanh Tung: 92.9%, Bui Vinh Quang: 99%. There was also almost UCNT type in our study: 96.7%.

## 4.2. Treatment outcome

### 4.2.1. Radiotherapy and chemotherapy implementation

60/62 (96.7%) patients in our study received enough RT dose. In general, the rate of RT implementation fairly high. However, in the study using CCRT based on Cisplatin every three weeks this rate were slightly lower. The rate of RT

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

#### 4.1.1. Tuổi và giới

Chúng tôi gặp đỉnh cao ở độ tuổi 40-59 (66,2%), tương tự số liệu của các tác giả khác. Về giới, UTMH gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ 1,8/1. Tỷ lệ này thấp hơn so với một số tác giả khác, như 2,7/1 theo Ngô Thanh Tùng; 1,9/1 theo Bùi Vinh Quang, 2/1 theo Lê Chính Đại, đây cũng là tỷ lệ thường gặp theo các tác giả trên thế giới (2/1-3/1). BN của chúng tôi ở giai đoạn II, tỷ lệ này thấp hơn có thể do nữ thường quan tâm đến sức khỏe bản thân hơn nam giới, nên phát hiện bệnh sớm hơn.

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

BN UTMH thường đến viện trong khoảng thời gian 3- 6 tháng kể từ khi phát hiện bệnh. Theo Ngô Thanh Tùng, BN đến viện từ khi phát hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện từ 3-6 tháng: 31,1%, 7-12 tháng: 32,2%, < 3 tháng: 24,3%. Trong các nghiên cứu ở các giai đoạn muộn hơn, thời gian đến viện phổ biến từ 3-6 tháng. Ở nghiên cứu này, số BN đến viện dưới 3 tháng kể từ khi có triệu chứng đầu tiên nhiều hơn (56,5%), điều này phù hợp vì giai đoạn của chúng tôi sớm hơn.

Phần lớn các BN có triệu chứng đầu tiên là nổi hạch cổ. Như theo Ngô Thanh Tùng: 53,7%; Lê Chính Đại: 56,17%; Bùi Vinh Quang: 60,3%. Chúng tôi chỉ gặp 33,9% nổi hạch cổ cũng là do ở giai đoạn II, hạch chưa có hoặc nhỏ khó phát hiện. Khi BN đến viện, bộ ba triệu chứng nổi hạch cổ, đau đầu, ù tai, theo một số tác giả là: 90,8%; 70,3; 75,6 (Lê Chính Đại); 97%; 59,2; 59,2% (Bùi Vinh Quang). 3 triệu chứng này của chúng tôi cũng là phổ biến (90,3%; 62,9%; 54,8%).

#### 4.1.3 Đặc điểm u nguyên phát

Về đại thể, u vòm có 3 dạng là sùi, sùi loét và dưới niêm, trong đó, dạng sùi gặp nhiều nhất (74,2%), phù hợp với các nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng (58,9%), Lê Chính Đại (77,17%), Bùi Vinh Quang (85,7%).

Tỷ lệ XLKCH tính chung cho các giai đoạn khá cao, như theo Xiao: 82,7%; Tang: 72,1%. Chúng tôi có XLKCH: 28/62 (45,2%), thấp hơn các nghiên cứu khác, có thể do chưa đánh giá được hết tổn thương vì chưa đạt 100% BN được sử dụng MRI.

#### 4.1.4. Đặc điểm hạch cổ di căn

Tỷ lệ di căn hạch cổ thường rất cao như theo Bùi Vinh Quang: 97%, Lê Chính Đại: 90,8%, Ho: 84,9%. Chúng tôi có 33,9% có hạch cổ là triệu chứng đầu tiên, nhưng khi đến viện, 90,3% đã di căn hạch. Điều này khẳng định di căn hạch rất hay gặp và thường xuất hiện sớm.

Di căn hạch chằng đầu tiên thường là hạch sau hầu và nhóm II. Hạch sau hầu chiếm khoảng 70-80%, như theo Ng: 82%, Bùi Vinh Quang: 53,1%; Ho: 69,4%. Tỷ lệ này của chúng tôi thấp hơn (37,7%), có thể do giai đoạn sớm hơn và tỷ lệ sử dụng MRI chưa cao nên còn bỏ sót hạch sau hầu. Vị trí thường gặp nữa là hạch nhóm II. Theo Ng: 95,5%; Lê Chính Đại: 66,41%; Bùi Vinh Quang: 83,7%; Wang: 93,2%; Ho: 70,4%. Chúng tôi có kết quả tương tự, hạch nhóm II gặp 87,5%.

Kích thước hạch trong phân nhóm N1 là  $\leq 6$ cm, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu gặp hạch  $< 3$ cm (89,3%). Có thể do ở những trường hợp hạch  $\geq 3$ cm- 6cm, mặc dù vẫn ở phân nhóm N1, nhưng phần lớn tổn thương u đã lan rộng không còn khu trú ở giai đoạn T2. Tương tự, theo tác giả Du: nhóm hạch  $< 3$ cm chiếm 91,2%, và nhóm  $\geq 3$ -6cm chiếm 8,8% trong số các BN UTVMH giai đoạn II.

Phân loại TNM theo UICC/AJCC 2010: Trong nghiên cứu, T1N1 chiếm 54,8%, T2N0: 9,7%; T2N1: 35,5%. Có thể tỷ lệ này chưa thực sự phản ánh đúng tình trạng giai đoạn của BN với lý do là tỷ lệ sử dụng MRI trong chẩn đoán còn chưa cao, nên việc đánh giá các tổn thương xâm lấn phần mềm chưa được đầy đủ.

#### **4.1.5. Đặc điểm mô bệnh học**

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

### **4.2. Kết quả điều trị**

#### **4.2.1. Thực hiện hóa và xạ trị**

60/62 (96,7%) BN thực hiện đủ liều XT. Tỷ lệ tham gia đủ liều xạ dự kiến thường rất cao, mặc dù ở nghiên cứu dùng Cisplatin liều cao, tỷ lệ này có thấp hơn một chút. Đặng Huy Quốc Thịnh (Cisplatin liều thấp 30mg/m<sup>2</sup>): tỷ lệ đủ liều xạ là 98,3%; Bùi Vinh Quang (Cisplatin liều cao 100mg/m<sup>2</sup>): 100%; Jagdis: 98% (Cisplatin liều thấp) so với 93% (Cisplatin liều cao). Liều xạ trung bình ở nhóm Cisplatin liều cao và Cisplatin liều thấp theo Kim là 68,2 $\pm$ 5,5Gy so với 68,4 $\pm$ 6,0Gy; Lee (2015): 67,3 $\pm$ 10,0 so với 68,3 $\pm$ 8,1.

Có 53/62 BN (85,5%) đạt đủ 6 tuần hóa trị, 9/62 BN (14,5%) điều trị 5 tuần. Lý do không đủ các chu kỳ hóa trị là có độc tính mức độ nặng như viêm niêm mạc, viêm da, hạ bạch cầu. So sánh giữa Cisplatin mỗi 3 tuần và hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ liệu trình HT trong giai đoạn HXĐT thường thấp hơn ở phác đồ mỗi ba tuần. Như theo Lee (2005): 52%; Lee

most common in male than female with the rate male/female: 1.8/1. This rate was lower than that of others: Ngo Thanh Tung: 2.7/1; Bui Vinh Quang: 1.97/1; Le Chinh Dai: 2/1. This is the same as other studies on over the world (2/1-3/1). Our figure was lower may be because of that in our study the stage was earlier and females allways considered about their health more than male so they detected the disease by themself earlier.

#### **4.1.2. Time and reason for hospitalization and clinical characteristic.**

NPC patients usually were hospitalized at the time of 3-6 months from the first symptom. According to Ngo Thanh Tung the number of patients hoospitalized at 3-6 months from the first symptom: 31.3%; 7-12 months: 32.2%; < 3 months: 24.3%. In other studies with later stages, patients mostly went to hospital at 3-6 months. Our patients nearly went hospital at the time <3 months (56.5%). It was explained by the earlier stage in our study.

Most of patients got cervical LN as the first symptom. In study by Ngo Thanh Tung, the rate of cervical LN: 53.7%; Le Chinh Dai:: 56.17%; Bui Vinh Quang: 60.3%. 33.9% patients in our study had LN at first time because in early stage, the LNs were small or there were no LN so patients could not found out. According to other studies, the common symptoms of NPC at hospitalization time were cervical LN, headache, ear obstruction. The rate of these symptoms according to Le Chinh Dai: 90.8%, 70.3, 75.6; Bui Vinh Quang: 97%, 59.2, 59.2%. Our data was the same: 90.3%; 62.9% and 54.8%.

#### **4.1.3. Tumour characteristic**

For gross characteristics of primary tumour, there were 3 forms of lesion: swollen type, mixed type of swollen and ulcer and submucosa type, of which the swollen type was the most common (74.2%). Other studies had also the same results. Ngo Thanh Tung: 58.9%, Le Chinh dai: 77.1%, Bui Vinh Quang: 85.7%.

The rate of PPS invasion for all stages was rather high. The data of Xiao: 82.7%; Tang: 72.1%. This rate in our study was lower



Quality of life	Mean (SD)
Pain (PA)	16.0 (21.2)
Dyspnoea (DY)	9.3 (21.9)
Insomnia (SL)	<b>20.9</b> (27.7)
Appetite loss (AP)	<b>39.5</b> (29.0)
Constipation (CO)	4.9 (15.1)
Diarrhoea (DI)	1.9 (7.7)
Financial difficulties (FI)	<b>48.8</b> (30.1)

**Comment:** Global health status score: 61.1. Physical functioning and Cognitive functioning had highest score. The worst scores were: financial difficulties (48.8), appetite loss (39.5), fatigue (29.8) and insomnia (20.9).

### 3.2.5.2. EORTC QLQ H&N35

**Table 3.17. EORTC QLQ H&N35**

Symptom scales / items	Score (SD)	Symptom scales / items	Score (SD)
Pain (HNPA)	15.2 (20.3)	Sticky saliva (HNSS)	<b>49.3</b> (25.6)
Swallowing (HNSW)	<b>23.5</b> (21.1)	Coughing (HNCO)	19.8 (29.3)
Senses problems (HNSE)	20.4 (27.9)	Felt ill (HNFI)	<b>25.9</b> (27.2)
Speech problems (HNSP)	16.9 (25.3)	Pain killers (HNPK)	7.4 (26.4)
Trouble with social eating (HNSO)	20.5 (20.8)	Nutritional supplements (HNNU)	<b>24.1</b> (43.1)
Trouble with social contact (HNSC)	14.1 (17.6)	Feeding tube (HNFE)	0.0
Teeth (HNTE)	<b>34.5</b> (34.2)	Weight loss (HNWL)	<b>31.5</b> (46.8)
Opening mouth (HNOM)	10.5 (22.3)	Weight gain(HNWG)	11.1 (31.7)
Dry mouth (HNDR)	<b>59.3</b> (29.4)		

**Comment:** Bad scores: dry mouth (59.3); sticky saliva (49.3); teeth (34.5); weight loss (31.5); felt ill (25.9); swallowing (23.5); nutritional supplements (24.1). Good scores: pain killers (7.4); opening mouth (10.5).

## CHAPTER 4. DISCUSSION

### 4.1. Clinical and some subclinical characteristics

#### 4.1.1. Age and sex

Our result shows the peak at the age of 40-59 (66.2%), which was the same as data of other studies. For sex, NPC was

(2006): 67%; Xu (2011): 64%; Kim: 84%; Trần Hùng 55,5%; Bùi Vinh Quang: 71,4%. Đối với phác đồ Cisplatin hàng tuần, tỷ lệ tham gia đủ các ngày hóa trị thường cao hơn, như theo Chan là 95,4%; Kim: 92%; Chen: 78,4%; Phạm Lâm Sơn: 76,5%; Đặng Huy Quốc Thịnh: 85,1%.

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

#### 4.2.2. Đáp ứng sau điều trị

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

#### 4.2.3. Thời gian sống thêm

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

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

So với các nghiên cứu về XT đơn thuần, chúng tôi thấy về cơ bản XT đơn thuần là chưa đủ với UTVMH giai đoạn II khi cho các kết quả sống thêm thấp hơn, đặc biệt là phân nhóm T2N1. Điều này đã được báo cáo ở một số nghiên cứu. Heng XT đơn thuần cho BN giai đoạn I-IVB (AJCC 1997), trong đó BN giai đoạn IIB có 5 năm STTB đạt 74%. Theo Chua với tỷ lệ sống thêm không tái phát, sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng, sống thêm không di căn xa 10 năm của UTVMH giai đoạn II được XT 2D đơn thuần là 60%; 51,5%; 93% và 64%. Tác giả Hong XT cho bệnh nhân UTVMH giai đoạn II (AJCC 1997) có 5 năm STTB là 73%. Hay theo Xiao: XT2D UTVMH 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% ( $p < 0,05$ ).

Ở Việt Nam, các tác giả chủ yếu tập trung vào giai đoạn III-IVB, rất ít nghiên cứu về giai đoạn II. Ngô Thanh Tùng XT đơn thuần (Cobalt 60) cho giai đoạn I, II có STTB 5 năm là 70,0%. Nguyễn Văn Tuyên XT gia tốc cho giai đoạn I, II (UICC/AJCC 2002) có 3 năm STTB và STKB là 100% và 92,4%; 4 năm STTB và STKB là 96,9% và 63,8%; nhưng chỉ có 13/126 BN (10,3%) giai đoạn IIB và tác giả tính gộp giai đoạn I-II; với tỷ lệ STKB thì có sự khác biệt hơn giữa giai đoạn I và II (3 năm: 100% so với 90,6% và 4 năm: 100% so với 57,9%).

Việc cải thiện các kết quả sống thêm được thể hiện rõ hơn ở các nghiên cứu về hóa xạ kết hợp theo nhiều cách thức, nổi bật nhất vẫn là các kết hợp HXĐT.

Mặc dù vậy, việc sử dụng hóa trị trong UTVMH giai đoạn II vẫn còn có các quan điểm trái chiều. Nghiên cứu MAC-NPC2 (2015) thấy HT có tác động theo giai đoạn như sau: I, II (hầu hết là giai đoạn II) HR=0,95; 95% CI: 0,65-1,44. Kết quả này không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho giai đoạn sớm.

Kết luận của các nghiên cứu kể cả ủng hộ hay không ủng hộ việc kết hợp hóa xạ trị cho UTVMH giai đoạn II phần lớn được thực hiện dựa trên các kỹ thuật xạ trị quy ước. Bên cạnh việc bổ sung HT, các tác giả áp dụng nhiều kỹ thuật XT mới nhằm cải thiện cả sống thêm và CLCS cho BN, trong đó IMRT là một tiến bộ ở thời điểm hiện tại. Kết quả của một số thử nghiệm đã có cho thấy hiệu quả rõ rệt của IMRT.

Một số nghiên cứu sử dụng IMRT đơn thuần trên UTVMH giai đoạn II như Wong có 3 năm STTB là 90,9%. Lee (2012) XT 3D hoặc IMRT không kết hợp HT có tỷ lệ sống thêm đặc hiệu là 95%. Su (2012) thì cho kết quả: 5 năm STTB là 97,3%.

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

**Comment:** Leukopenia Grade 2 was highest (30.6%). Neutropenia grade 1: 30.6%. Anemia grade 1: 33.8%. There was only thrombocytopenia grade 1: 8.3%.

**Bảng 3.14. Non hematology acute toxicities**

Toxicity	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Dematitis	0	0	15	24.2	36	<b>58.1</b>	11	17.7	0	0
Mucositis	0	0	9	14.5	38	<b>61.3</b>	15	24.2	0	0
Vomiting	26	41.9	12	19.4	18	<b>29.0</b>	6	9.7	0	0

**Comment:** 100% patients suffered from dematitis and mucositis, mainly at grade 2. Vomiting grade 2 was most common 29.2%. There were no liver and renal dysfunction.

#### 3.2.4.2. Chronic toxicities

**Table 3.15. Chronic toxicities**

Toxicity	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Xerostomia	5	8.9	19	33.9	20	<b>35.7</b>	12	21.5	0	0
Skin fibrosis	29	51.8	18	<b>32.1</b>	9	16.1	0	0	0	0
Trismus	47	83.9	6	<b>10.7</b>	3	5.4	0	0	0	0

**Comment:** Nearly all patients got xerostomia (91.1%) and grade 2 was most frequent (35.7%). Skin fibrosis was mainly grade 1 (32.1%). There was 16.1% trismus, grade 1 was highest (10.7%).

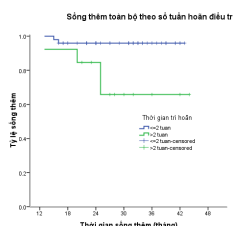
#### 3.2.5. Quality of life

##### 3.2.5.1. EORTC QLQ C30

**Table 3.16. EORTC QLQ C30**

Quality of life	Mean (SD)
Global health status (QL2)	<b>61.1</b> (18.3)
<i>Functional scales</i>	
Physical functioning (PF2)	<b>80.5</b> (18.6)
Role functioning (RF2)	68.2 (25.1)
Emotion functioning (EF)	75.0 (21.4)
Cognitive functioning (CF)	<b>81.5</b> (21.1)
Social functioning (SF)	66.9 (18.1)
<i>Symptom scales / items</i>	
Fatigue (FA)	<b>29.8</b> (26.6)
Nausea and vomiting (NV)	4.6 (13.9)

**Comment:** When adding T1N1 and T2N0 in one group, of which the OS rate was more higher than the that of T2N1 group, but the difference was still not enough significant (93.9%vs 79.3%, p=0.085).



**Figure 3.8. OS with interrupted treatment time**

**Comment:** The OS rate of  $\geq 2$  week interrupted time group was significantly lower than the OS rate of  $< 2$  week interrupted time group 65.8% vs 95.9%, ( $p=0.006$ ).

### 3.2.3.3. Multivariate analysis

**Table 3.12. Multivariate analysis of prognosis factors for OS**

Variable	HR	p	95% CI	
PPS invasion	Yes	0.108	0.049	0.01-0.98
	No			
Node size	<3cm	7.051	0.031	1.19-41.54
	$\geq 3-6$ cm			
Interrupted time	$\leq 2$ week	3.527	0.126	0.70-17.69
	>2 week			

**Comment:** LN size and PPS invasion were two independent prognosis factors for 3-year overall survival.

### 3.2.4. Toxicities

#### 3.2.4.1. Acute toxicities

**Table 3.13. Hematology acute toxicities**

Toxicity	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Leukopenia	20	32.3	17	27.4	19	30.6	6	9.7	0	0
Neutropenia	30	48.4	19	30.6	6	9.7	6	9.7	1	1.6
Anemia	39	62.9	21	33.8	2	3.3	0	0	0	0
Thrombocytopenia	57	91.9	5	8.1	0	0	0	0	0	0

phụ, IMRT đã mang lại một kết quả điều trị tốt hơn so với XT quy ước cho UTMH giai đoạn II, và phối hợp với HT phần lớn không thay đổi kết quả điều trị so với IMRT đơn thuần.

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

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

Tác giả Kim khi so sánh hai cách dùng Cisplatin với XT 2D trên BN giai đoạn II-IVB đã kết luận Cisplatin hàng tuần phù hợp hơn ở chỗ làm giảm quá trình ngừng XT và giảm độc tính. Lu sử dụng Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> và IMRT trên 22 BN giai đoạn IIB-IVB có 1 năm STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa là 95,5%; 95,5% và 100%. Jagdis dùng Cisplatin mỗi ba tuần và hàng tuần không thấy có khác biệt về STTB và tỷ lệ độc tính. Theo tác giả Tao, HXĐT (IMRT) cho kết quả ngang nhau về 5 năm STTB (85,2% và 78,9%; p>0,05). Lee (2015) so sánh hai phương thức trên 109 BN giai đoạn II-IVB: 3 năm STTB là 90,8% cho nhóm Cisplatin hàng tuần và 91,0% cho nhóm kia. Tác giả thấy Cisplatin hàng tuần cải thiện CLCS và tương đương so với phác đồ 3 tuần về hiệu quả và độc tính. Su HXĐT (IMRT), cũng thấy kết quả giống IMRT đơn thuần, với nhóm Cisplatin 3 tuần cải thiện 5 năm STTB (98,4% và 81,9%; p=0,013).

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

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

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

Khi so sánh giai đoạn T1 (chưa XLKCH) và T2 (XLKCH) chúng tôi thấy có khác biệt rõ về STTB (95,7%; và 80,4%;  $p=0,047$ ). Theo Xiao, 5 năm STTB, STKB ở nhóm XLKCH là 87,9%; 88,0% so với 75,0%; 71,2% ở nhóm không có XLKCH;  $p=0,011$  và  $p=0,003$ . Theo Cheng, mặc dù đều có N1 nhưng BN không XLKCH có STKB 5 năm cao hơn rõ rệt so với có XLKCH. Họ thấy 5 năm STKB giảm theo mức độ XLKCH 0,1/2,3: 96,0%; 82,0%; 45%, XLKCH là yếu tố tiên lượng độc lập. Tác giả Tang nhận xét, trong kỷ nguyên của IMRT, XLKCH vẫn là yếu tố tiên lượng xấu cho UTMH.

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

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

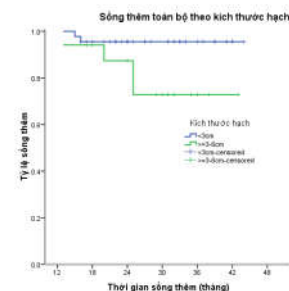
#### \*Tri hoãn điều trị

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

#### 4.2.4. Đánh giá độc tính của phác đồ

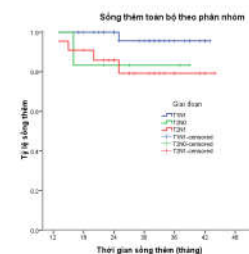
##### 4.2.4.1. Độc tính cấp

\***Độc tính trên hệ huyết học:** So sánh mức độ độc tính trên huyết học, chúng tôi thấy HXĐT với Cisplatin hàng tuần tỷ lệ độc tính có xu hướng thấp hơn Cisplatin mỗi ba tuần, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống



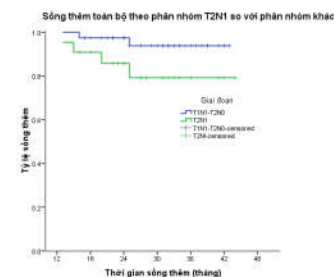
**Figure 3.5. OS with cervical lymph node <3 and  $\geq 3$ -6cm**

**Comment:** 3-year OS rate of  $\geq 3$ -6cm lymph node group was significantly lower than the OS rate of <3cm group (95.6 vs 72.8;  $p=0.032$ ).



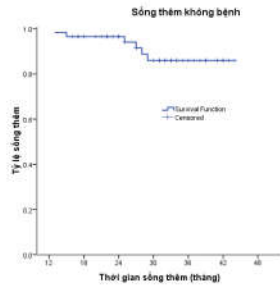
**Figure 3.6. OS with different tumour substages**

**Comment:** Patients of T1N1 and T2N1 groups had probably higher OS rate than the patients of T2N1 group: 95.7% and 83.3% vs 79.3%, ( $p=0.137$ ).



**Figure 3.7. OS with T2N1 vs other substages**

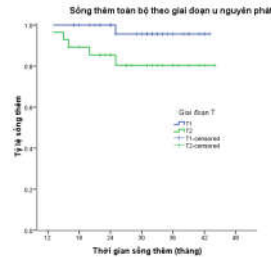




**Figure 3.3. Disease free survival**

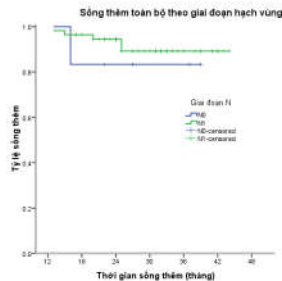
**Comment:** 3 year DFS was 86.0%.

3.2.3.2. Prognosis factors



**Figure 3.6. OS with different primary tumour stages**

**Comment:** PPS invasion (T2) was prognosis factor for OS: 3 year OS of non PPS invasion and PPS invasion groups were: 95.7% and 80.4%. **p=0.047.**



**Figure 3.4. OS with lymph node status**

**Comment:** 3 year OS of N0 group (83.3%) was higher than the that of N1 group (89.2%), but not significantly (p = 0.570).

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

**\*Độc tính trên gan, thận:** Đây là tác dụng phụ của HT nói chung, đặc biệt là của Cisplatin, tác nhân có nhiều độc tính trên thận. Theo nhiều nghiên cứu, độc tính này của phác đồ hóa xạ với Cisplatin ít gặp, với mức độ thấp. Chúng tôi cũng không gặp độc tính trên gan, thận.

**\*Viêm da:** 100% BN có viêm da, chủ yếu độ 2 (58,1%), độ 3 là 17,7%. So với các nghiên cứu ngoài nước, chúng tôi thấy, tỷ lệ này cao hơn. Theo Kim, độc tính độ 3-4: 3,2%; Lu: 4,5%; Tao: 3,7% và 1,4%; Lee 1,8% và 0,0%; Chen: 11,2%; Xu: 7,7%. So với trong nước, tỷ lệ này tương đương với Đặng Huy Quốc Thịnh (18,2%), cao hơn so với Phùng Thị Huyền (7,1%), thấp hơn so với Phạm Lâm Sơn (51,0%) và Bùi Vinh Quang (46,5%).

**\*Viêm niêm mạc:** 100% BN có viêm niêm mạc, chủ yếu là độ 2 (61,3%), độ 3 là 24,2%. Chúng tôi thấy với Cisplatin hàng tuần, tỷ lệ độc tính độ 3,4 thường cao hơn so với Cisplatin mỗi ba tuần. Như theo Kim (50% so với 48,1%); Tao (31,5% so với 29,6%); Lee (15,1% so với 12,5%). Một số nghiên cứu dùng Cisplatin hàng tuần cũng cho kết quả tương tự. Teo Lu: 27,3%; Chen 45,6%; Xu (2015) 46,4%; tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu dùng Cisplatin mỗi ba tuần như theo Luo: 0,0%; Xu (2011): 32,9%. So với tác giả trong nước, tỷ lệ viêm niêm mạc độ 3 tương đương với Đặng Huy Quốc Thịnh: 24,8%, Phùng Thị Huyền: 19,0%, Phạm Lâm Sơn: 29,4% (Cisplatin hàng tuần), và thấp hơn theo Bùi Vinh Quang: 41,0% (Cisplatin mỗi ba tuần).

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

4.2.4.2. Biến chứng xạ mạn

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

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

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

#### 4.2.5. Chất lượng cuộc sống

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

Đánh giá CLCS thực hiện trên 56 BN còn sống tới thời điểm dừng nghiên cứu. Điểm CLCS tổng thể 61,1; chức năng hoạt động 80,5; chức năng làm việc 68,2; chức năng cảm xúc 75,3; chức năng nhận thức 81,5 và chức năng xã hội là 66,9. So với một số tác giả khác, điểm CLCS tổng thể của chúng tôi ở mức trung bình, chấp nhận được. Như theo Fang: 52,9; Huang: 66; Hong: 74,2.

So với Pan, đánh giá CLCS của BN UTMH giai đoạn II XT đơn thuần và HXĐT (xạ 2D và IMRT), chúng tôi có một số điểm tương đương: CLCS tổng thể 67,8; chức năng hoạt động là 80,3; chức năng làm việc là 76,8; chức năng cảm xúc 71,9; chức năng nhận thức là 69,3 và chức năng xã hội là 73,2. Các chỉ số này vẫn thấp hơn so với BN XT đơn thuần (CLCS tổng thể, chức năng hoạt động, chức năng làm việc, chức năng cảm xúc, chức năng nhận thức, chức năng xã hội lần lượt là 76,7; 87,4; 87,9; 82,3; 77,9 và 78,8). Xét riêng về XT, IMRT cho kết quả tốt hơn với số điểm lần lượt là: 86,3; 97,6; 98,8; 92,2; 95,2 và 98,8.

Các chỉ số triệu chứng tồi nhất theo QLQ C30 lần lượt là vấn đề tài chính 48,8; chán ăn 39,5; mệt mỏi 29,8; và mất ngủ 20,9. Số điểm của chúng tôi cũng gần tương tự với tác giả Pan ở nhóm HXĐT, nhưng kém hơn nhóm XT đơn thuần (vấn đề tài chính, chán ăn, mệt mỏi, mất ngủ: 27,3; 8,5; 18,6; 34,6). Có khác biệt đáng kể về chỉ số chán ăn so với tác

tumour and node	PR	4/62	6.5
-----------------	----	------	-----

CR rate of tumour and node: 93.5%; PR rate: 6.5%.

### 3.2.3. Survival

#### 3.2.3.1. Overall survival and disease free survival rate

Table 3.10. Patients status at the last follow up time

Survival time	12 months	24 months	36 months	44 months
Alive	60	56	54	54
Died	0	4	6	6

**Comment:** There were 4/62 patients achieved PR having to receive adjuvant chemotherapy (2 patients refused to be treated with adjuvant CT, 2 patients agreed to be treated with adjuvant regiment. The medium follow up time: 29.5±8.2 months (13-45 months), at the last follow-up 6/62 patients died, almost died at the first 2 years. 100% died of recurrence or metastatic, not for other reasons.

Table 3.11. Overall survival

Survival	Medium survival time (month)	Survival rate (%)			
		12	24	36	44
OS	41.3	100	93.4	88.7	88.7

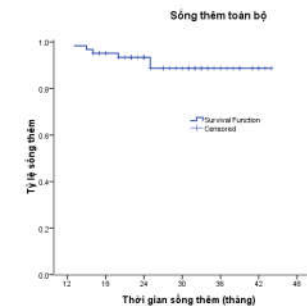
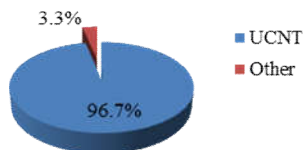


Figure 3.2. Overall survival

**Comment:** 1, 2, 3 year OS rate were 100%; 93.4 và 88.7%, respectively.



**Figure 3.1. Histopathology classification**

**Comment:** UCNT accounted for 96.7%. 1 patient had anaplastic squamous cell carcinoma and 1 patient had non keratinizing squamous cell carcinoma type.

## 3.2. The results of treatment

### 3.2.1. Treatment plan implementation

**Table 3.7. Treatment plan implementation**

Method	Implementation	
	N	%
Radiotherapy	60/62	96,7
Chemotherapy	6 weeks	53/62
	5 weeks	9/62
	< 5 weeks	0

**Comment:** 96.7% patients received enough doses of RT; 85.5 % patients received 6 weeks of CT.

**Table 3.8. Interrupted time**

Interrupted time	N	%
< 1 week	24	38.8
1 - <2 weeks	25	40.3
>2 weeks	13	20.9
<b>Sum</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Comment:** 13/62 patients (20.9%) had interrupted time more than 2 weeks.

### 3.2.2. Response rate

**Table 3.9. Response rate**

Response rate	Số lượng	Tỷ lệ %
Response rate of tumour	CR	60/62
	PR	2/62
Response rate of node	CR	53/56
	PR	3/56
Response rate of	CR	58/62

giả Pan (nhóm HXĐT 7,19; nhóm XT đơn thuần: 8,5). Chỉ số của chúng tôi còn khá cao (29,8).

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

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

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

### Với các số liệu trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy:

HXĐT có hiệu quả với sống thêm trong UTMH giai đoạn II. Phác đồ sử dụng Cisplatin hàng tuần dễ thực hiện, phù hợp với sự dung nạp của BN. Tuy nhiên còn một số hạn chế nhất định của nghiên cứu đó là: với UTMH giai đoạn sớm, tỷ lệ thất bại trong 5 năm đầu thường thấp, nhưng do thời lượng học tập và nghiên cứu ngắn nên số liệu 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 UTMH giai đoạn II trong những năm gần đây của các tác giả ngoài nước đều áp dụng kỹ thuật xạ trị hiện đại IMRT, 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 của chúng tôi còn khiêm tốn.

### KẾT LUẬN

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

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

UTMH gặp ở cả hai giới, 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 vào viện 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%).

U vòm dạng sùi chiếm nhiều nhất (74,2%). XLKCH gặp 45,2%. Vị trí hạch di căn hay gặp nhất là nhóm 2 (87,5%), kích thước hạch hay gặp nhất <3cm (89,3%). Tỷ lệ di căn hạch cổ là 90,3%. Phân bố tỷ lệ các giai đoạn T2N0, T1N1, T2N1 lần lượt là 9,7%; 54,8%; 35,5%. 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 là 96,8%, ĐUMP là 3,2%.
- Tỷ lệ đáp ứng tại hạch: ĐUHT là 94,6%, ĐUMP là 5,4%.
- Tỷ lệ đáp ứng chung: ĐUHT là 93,5%, ĐUMP là 6,5%.

### 2.2 Kết quả sống thêm

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

- XLKCH, kích thước hạch  $\geq 3-6$ cm, trì hoãn điều trị > 2 tuần là các yếu tố tiên lượng xấu cho thời gian sống thêm ( $p < 0,05$ ); trong đó XLKCH và trì hoãn điều trị > 2 tuần có giá trị tiên lượng độc lập.

### 2.3. Độc tính của phác đồ

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

### 2.4. Chất lượng cuộc sống

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

## KIẾN NGHỊ

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

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

Type of lesion	N	%
Swollen type	46	74.2
Ulcer type	0	0
Swollen + Ulcer type	13	21.0
Submucosa type	3	4.8
<b>Sum</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Comment:** Swollen type was most common (74.2%).

### 3.1.4. Lymph node

**Table 3.5. Position, size and characteristic of lymph node**

	N (56)	%
<b>Position</b>	Retropharyngeal node	37.0
	Level I	5.4
	Level II	87.5
	Level III	7.1
<b>Size</b>	<3cm	89.3
	$\geq 3-6$ cm	10.7
	Solid	83.9
<b>Density</b>	Tender	16.1
	Movement	62.5
<b>Movement</b>	Fixed	37.5

**Comment:** 56/62 patients had LN. Level II LN and node < 3cm are frequent (87.5% and 89.3%).

### 3.1.5. TNM staging

**Table 3.6. TNM staging**

	N0	N1	Sum	
			N	%
T1	0	34	34	54.8
T2	6	22	28	45.2
<b>Sum</b>	<b>6 (9.7%)</b>	<b>56 (90.3%)</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Comment:** PPS invasion (T2): 45,2%; N1: 90,3%. T1N1: 54.8%; T2N0: 9.7%; T2N1: 35.5%.

### 3.1.6. Histopathology



**Table 3.1. Age and sex**

Age group	Male	Female	N	%
18-29	2	1	3	4.8
30-39	8	3	11	17.7
40-49	11	7	18	<b>29.1</b>
50-59	13	10	23	<b>37.1</b>
≥60	6	1	7	11.3
<b>Sum</b>	<b>40</b>	<b>22</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Comment:** Medium age:  $46.9 \pm 10.5$ ; (23- 66). The age of 40-59 was most common (66.2%). Male/female:1,8/1.

### 3.1.2. The time and the reason for hospitalization, clinical symptoms

**Table 3.2. The time of hospitalization**

Time	N	%
< 3 months	35	<b>56.5</b>
≥3-6 months	19	30.6
> 6 months	8	12.9
<b>Sum</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

**Comment:** The time of hospitalization was usually under 3 months (56.5%).

**Table 3.3. Clinical symptoms**

	Symptoms	N	%
<b>First symptoms</b>	Headache	17/62	27.4
	Nasal obstruction	7/62	11.3
	Ear obstruction	12/62	19.4
	Nasal bleeding discharge	5/62	8.1
	Lymph node	21/62	<b>33.9</b>
<b>Symptom at hospital</b>	Headache	39/62	<b>62.9</b>
	Nasal obstruction	22/62	35.5
	Ear obstruction	34/62	<b>54.8</b>
	Nasal bleeding discharge	16/62	25.8
	Lymph node	56/62	<b>90.3</b>

**Comment:** The most common first symptom and the most common symptom at hospital was cervical LN (33.9% and 90.3%).

### 3.1.3. Tumour appearance

**Table 3.4. Appearance of the lesion**

## INTRODUCTION

### 1. The reason to choose the dissertation

According to the guideline of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) or European Head and Neck Society-European Society for Medical Oncology- European Society for Radiotherapy and Oncology (EHNS-ESMO-ESTRO), concurrent chemoradiotherapy (CCRT) with or without adjuvant chemotherapy is recommended for nasopharyngeal carcinoma (NPC) stage II-IVB. The role of this modality on local-regional control and metastasis prevention has been proved by many randomized studies for stage III-IVB. For stage II NPC, there were several studies on chemoradiotherapy, however, the evidence of the effectiveness has been not strong enough. Apart from the supporting views, there are controversies about the role of this regimen. Some researchers suggests it is possible that chemotherapy has been overused in clinical practice without substantial survival gain, especially in the IMRT era. Moreover, the use of chemotherapy may increase the rate of acute and chronic toxicities affecting to the patients quality of life, which is very important issue for the early stage patients who have opportunity of long time survival.

In Vietnam, most of studies on the role of chemoradiotherapy were conducted for stage III-IVB NPC, but not for stage II.

### 2. Purposes

1. Evaluate the clinical and some subclinical characteristics of stage II nasopharyngeal carcinoma.
2. Assess the effect of concurrent chemoradiotherapy and several toxicities.

### 3. The contribution of the thesis

NPC stage II was more common in male than female (male/female: 1.8/1). The age group of 40-59 was most common (66.2%). Cervical lymph node (LN) was the first clinical symptom and most common at the time of hospitalization (33.9%, 90.3%). The time of hospitalization < 3 months was highest

(56.5%). Parapharyngeal space (PPS) invasion: 45.2%. Level II LN was prominent (87.5%). The size of LN was mostly < 3cm (T2N0, T1N1, T2N1 were 9.7%; 54.8%; 35.5%, respectively). The undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type (UCNT) was most frequent (96.7%).

Tumour and LN complete response rate (CRR) and partial response rate (PRR): 93.5% and 6.5%. 1,2, 3-year overall survival (OS): 100%; 93.4%; 88.7%, respectively. Medium survival time: 41.3 months. 3-year disease free survival (DFS) rate: 86.0%. The poor prognosis for the OS: PPS invasion,  $\geq 3$ -6cm LN, delay time of treatment > 2 weeks ( $p < 0.05$ ), of which PPS invasion and node size were independent prognosis factors.

Acute toxicities grade 3: leucopenia 9.7%, neutropenia 9.7%, dematitis 17.7%, mucositis 24.2%, vomiting 9.7%. There were no renal and liver toxicities. Chronic toxicities: xerostomia grade 3: 21.5%, trismus grade 1-2: 16.1%, skin fibrosis grade 1-2: 48.2%.

Global health status score: 61,1. According to QLQ C30 some good functioning scores: physical functioning (79,2); role functioning (68,2); cognitive functioning (81,5); bad symptom scores are: financial problems (48,8); appetite loss (39,5); fatigue (29,8) and insomnia (20,9). According to QLQ-H&N35 bad scores: dry mouth (59,3); sticky saliva (49,3); teeth (34,5); weight loss (31,5).

#### **4. The structure of the thesis**

The thesis contains 120 pages with 4 chapters: Introduction 2 pages, chapter 1 (review) 41 pages, chapter 2 (study method) 14 pages, chapter 3 (result) 23 pages, chapter 4 (discussion) 37 pages, conclusion 2 pages and 1 page of recommendation.

There are 31 tables, 10 images, 13 figures, 146 references (13 Vietnamese documents, 133 English documents)

### **CHAPTER 1. REVIEW**

1.1. Epidemiology of NPC

1.2. Anatomy

1.2.1. *Anatomy of the nasopharynx*

1.2.2. *Lymphatic drainage of the nasopharynx*

- Survival time, 1,2,3-year OS rate, DFS rate: follow up via the mail or telephone. Survival was assessed by using Kaplan Meier method.

#### **2.3.3. Criteria of toxicity**

- Assess the acute toxicities weekly: leukopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia, liver and renal dysfunction, dermatitis, mucositis, vomiting. Using the CTCAE 2010 to classify the grade of toxicities.

- Assess the chronic toxicities at the time of 12 months after treatment using RTOG guideline: xerostomia, trismus, skin fibrosis.

#### **2.3.4. Quality of life measurement**

Quality of life (QoL) assessment used the Vietnamese version of the EORTC QLQ-C30 and the EORTC QLQ-H&N35 questions. The standard score of all scales ranges from 0 to 100. A high score for a global QoL or functional scale represents a high/healthy level of global QoL or functioning, whereas a high score for a symptom scale represents a symptom problem.

#### **2.4. Statistical analysis**

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows version 16.0. The  $\chi^2$  test, T-test was used. Survival was assessed using Kaplan-Meier plots with log-rank test statistics. Multivariate analyses using the Cox proportional hazards model were used to test for independent significance.  $P$  value <0.05 was considered statistically significant.

#### **2.5. Ethics in study**

The proposal of study was adopted by the Hanoi University Proposal Council. The study was permitted by the board of managers of K Hospital.

### **CHAPTER 3. THE RESULTS**

#### **3.1. Clinical and subclinical characteristics**

##### **3.1.1. Age and sex**

scan of the nasopharynx and neck, chest radiology, abdominal sonography, bone scan, hematology test, liver and renal function test.

- Diagnose.

- TNM staging: used the guideline of the seventh edition of the UICC/AJCC staging system (2010).

2.2.4.2. Treatment: NPC patients were treated with CCRT

- RT: 3DCRT in two phases. The dose of RT for primary tumour from 66-70 Gy, for the positive LN 66-70Gy, whole cervical LN prevention 50Gy, 2Gy/day, 5 days per week.

- Chemotherapy (CT) based on weekly Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> in 6 weeks.

2.2.4.3. Evaluate the results and follow up

- Evaluate on the duration of treatment: PS, clinical symptoms, hematology, liver and renal function test weekly, evaluate acute toxicities weekly.

- Determine the response rate.

- Patients were followed up every 3 months through the first 2 years, every 6 months for the next 3 years. Evaluate the recurrence rate, metastasis, chronic toxicities, determine survival rate, assess quality of life.

### 2.3. Study criteria and method for evaluate

#### 2.3.1. Clinical and subclinical characteristics

- General information (age, sex), PS index

- Clinical symptoms: headache, cervical LN, ear obstruction, nasal obstruction, bloodstained nasal discharge

- Tumour gross characteristic; LN features (position, density, size); TNM staging (T1N1, T2N0, T2N1); classify pathology types.

#### 2.3.2. Criteria of treatment effectiveness

- The rate of RT and CT implementation

- The response rates were evaluated 2-3 months after treatment, using the guideline of RECIST 2000.

### 1.3. Diagnosis

#### 1.3.1. Clinical diagnosis

#### 1.3.2. Subclinical diagnosis

1.3.3. *TNM staging*: using the guideline of the seventh edition of the UICC/AJCC staging system (2010).

### 1.4. Treatment

#### 1.4.1. History of NPC treatment modalities

#### 1.4.2. Radiotherapy

Radiotherapy (RT) technique: 3 dimensional RT, Intensity-modulated radiation therapy (IMRT), Image-guided radiation therapy, of which 3D technique is chosen for this study.

#### 1.4.3. Chemotherapy

- Modality of chemoradiotherapy combination: CCRT, neo-adjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy, neo-adjuvant chemotherapy with CCRT.

- CCRT with Cisplatin 30mg/m<sup>2</sup>, weekly for 6 weeks and CCRT with Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, day 1,22,43.

#### 1.4.4. Target therapy

### 1.5. Toxicities and quality of life after treatment

### 1.6. Characteristic of NPC stage II and treatment outcomes

#### 1.6.1. Characteristic of NPC stage II

#### 1.6.2. Treatment outcomes

##### Studies of NPC stage II on the world

Xu (2011) conducted the research on 392 patients diagnosed with T2N1M0 NPC (CCRT vs RT alone). The results: 5- year recurrent free survival rate of CCRT group was higher than the that of RT alone group (91.5% vs 77.3%; p=0.007).

Chen (2011) showed that the the rate of 5-year OS, LRRFS, DMFS of the NPC stage II patients of CCRT group was significant higher than the that of RT alone group (94.5% vs 85.8%, p=0.007; 87.9% vs 77.8%, p=0.017; 94.8% vs 83.9%, p=0.007).

With the advace of RT technique, up today, IMRT not only gives the better survival but also considerably decreases the rate

of toxicities and contributes to improving the quality of life for the NPC stage II patients versus 2D or 3D RT.

According to Luo: 3-year OS rate of CCRT (IMRT) was higher than that of IMRT alone (100% vs 81.4%,  $p=0.04$ ).

The study of Kang (2015) on 138 patients NPC stage II treated with RT (3D and IMRT) from 12 hospitals of Korea (RT, neo-adjuvant chemotherapy + RT, CCRT, NAC+ CCRT, AC) showed: 5-year LRRFS, DMFS, OS rate was 86.2%; 85.5%; 88.2%, respectively. The rate of 5-year OS, DMFS, LRRFS, DFS of Guo study on 311 patients treated with CT+IMRT in 2016: 91.1%; 90.6%; 95.9% and 87.6%.

Lu Ning Zhang (2015) in a multivariate analysis on 661 NPC patients stage II and T3N0N0 treated with IMRT+ CT showed that CCRT did not decrease the risk of mortality, metastasis and local-regional recurrence.

Fan Zhang (2015) also conducted a study on 440 patients stage II and T3N0M0 (IMRT alone and CCRT). There was no difference of survival rate (OS: 98.2% vs 98.9%;  $p=0.276$ ), but the rate of acute toxicity increased gradually in the CCRT group.

Pan (2017) also found that there was no difference of 5-year OS, LRRFS and DMFS rate between the CCRT and RT (2D and IMRT alone). The researcher noted that patients treated with IMRT had the lower rate of acute and chronic toxicities.

Xu (2017) showed the difference of OS and LRRFS of CCRT vs IMRT alone in a meta analysis study on 2,138 patients: HR=0.67; 95% CI=0.45-0.98;  $p=0.04$  and HR=0.61; 95% CI:0.46-0.80;  $p=0.0003$ ). However, the rate of toxicities was higher.

Recently, Liu, in another meta analysis study also concluded that CCRT did not improve the OS in comparison with IMRT alone (HR=1.17; 95% CI 0.73–1.89;  $p=0.508$ ).

In brief, many researchers confirmed that CCRT is effective for NPC stage II. However, IMRT, the modern technique of RT

has not only given the same survival as CCRT but also improved the quality of life for the patients.

1.7. Studies on NCP in Vietnam

1.8. Chemotherapy agent used in study

## CHAPTER 3. STUDY METHOD

### 2.1. Patients

62 patients diagnosed with NPC stage II and treated with weekly Cisplatin based CCRT at K hospital from 4/2014 to 4/2017.

#### 2.1.1. Eligibility criteria

Patients at the age of 18 to 70; PS <2; diagnosed with NPC with tumour or LN biopsy- proven; using the guideline of the seventh edition of the UICC/AJCC staging system (2010) for TNM staging; this is the first time of diagnose and treatment; having no contra-indication of chemo radiotherapy; explained clearly about the treatment duration and agreement with the treatment plan; having good keeping medical records; having information after treatment.

#### 2.1.2. Exclusion criteria

Patients discontinuing treatment not for special reasons; having comorbidities which is not suitable for CRT; having mental diseases; incompleteness of the self-reporting questionnaire.

### 2.2. Study method

2.2.1. *Study design*: Non randomized clinical trial

2.2.2. *Sample size*: 62 patients

2.2.3. *Time and place of study*: the study was carried out from 4/2014-4/2018 at K hospital.

2.2.4. *Procedure of examination, diagnosis, treatment and follow up*

2.2.4.1. Examination and diagnosis

- Physical examination, nasopharyngoscopy

- Subclinical examination: tumour or LN biopsy, MRI or

CT