

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HOÀNG ĐÀO CHINH

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ  
HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI SỬ DỤNG  
KỸ THUẬT ĐIỀU BIẾN LIỀU  
VÀ HÓA CHẤT BỔ TRỢ TRONG  
UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG  
GIAI ĐOẠN III-IVB**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**HOÀNG ĐÀO CHINH**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ  
HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI SỬ DỤNG  
KỸ THUẬT ĐIỀU BIẾN LIỀU  
VÀ HÓA CHẤT BỔ TRỢ TRONG  
UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG  
GIAI ĐOẠN III-IVB**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 9720108

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. Lê Văn Quảng

**HÀ NỘI - 2022**

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi tận tình trong thời gian học tập và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Viện Ung thư, Khoa Xạ trị - Xạ phẫu Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành nghiên cứu của mình.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Thầy hướng dẫn, GS.TS. Lê Văn Quảng đã tận tình hướng dẫn khoa học và truyền cho tôi niềm cảm hứng, sáng tạo trong nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu – Nguyên trưởng Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, TS. Võ Văn Xuân – Trưởng khoa Xạ 5 Bệnh viện K là những người thầy đã giúp đỡ, đóng góp ý kiến quý báu trong quá trình tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin gửi lời tri ân tới bệnh nhân và người thân của họ đã tin tưởng và hợp tác để tôi hoàn thành nghiên cứu này, và chia sẻ sự mất mát, đau thương và cả sự tuyệt vọng của họ không may phải trải qua.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè, đồng nghiệp, những người luôn ủng hộ, động viên và tạo mọi điều kiện tốt nhất trong suốt quá trình thực hiện đề tài này.

Hà Nội, ngày 30 tháng 05 năm 2022

**Tác giả**

**Hoàng Đào Chinh**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Hoàng Đào Chinh**, nghiên cứu sinh khóa 35, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Lê Văn Quảng.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

*Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.*

Hà Nội, ngày 30 tháng 05 năm 2022

**Người viết cam đoan**

**Hoàng Đào Chinh**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

3D-CRT	Three-dimensional conformal therapy (Xạ trị theo hình dạng khối u 3 chiều)
AJCC	American Joint Committee on Cancer (Ủy ban liên hợp về Ung thư Hoa Kỳ)
ASCO	American Society of Clinical Oncology (Hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ)
AUC	Area under the curve (Diện tích dưới đường cong)
BANC	Bệnh án nghiên cứu
BN	Bệnh nhân
CHT	Cộng hưởng từ
CLVT	Cắt lớp vi tính
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology (Hội Ung thư lâm sàng Trung Quốc)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại)
CTV	Clinical Target Volume (Thể tích bia lâm sàng)
EBV	Epstein-Bar virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESMO	European Society for Medical Oncology (Hội Ung thư Châu Âu)
GTV	Gross Tumor Volume (Thể tích khối u thô)
HR	Hazard ratio (tỷ số rủi ro, tỷ số nguy cơ)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế)
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements (Ủy ban Quốc tế về Đo lường và Đơn vị bức xạ)

IMRT	Intensity-modulated Radiotherapy (Xạ trị điều biến liều)
M	Distant Metastasis (di căn xa)
MLC	Multileaf collimators (Ống chuẩn trực đa lá)
N	Regional Lymph Node (hạch vùng)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới ung thư quốc gia Mỹ)
OAR	Organs at risk (cơ quan nguy cấp)
OR	Odds ratio (tỷ số nguy cơ)
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ positron)
PF	Phác đồ cisplatin – 5-fluorouracil
PRV	Planning organ at risk volume (Thể tích lập kế hoạch các cơ quan có nguy cơ tổn thương do xạ trị)
PTV	Planning Target Volume (Thể tích lập kế hoạch điều trị)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn)
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Relative risk (tỷ số nguy cơ tương đối)
ST	Sống thêm
T	Primary Tumor (u nguyên phát)
TTTU	Tổng thể tích u
UTVMH	Ung thư vòm mũi họng
VMAT	Volumetric-Modulated Arc Therapy (Xạ trị điều biến thể tích)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)
XTĐBL	Xạ trị điều biến liều

## MỤC LỤC

### DANH MỤC BẢNG

### DANH MỤC BIỂU ĐỒ

### DANH MỤC HÌNH

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
1.1. Đại cương về giải phẫu vòm mũi họng .....	3
1.1.1. Sơ lược giải phẫu và mối liên quan tới cơ chế xâm lấn của ung thư vòm mũi họng.....	3
1.1.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm mũi họng .....	5
1.2. Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ của ung thư vòm mũi họng.....	6
1.2.1. Dịch tễ học.....	6
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ .....	6
1.3. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh ung thư vòm mũi họng.....	8
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng.....	8
1.3.2. Nội soi tai mũi họng.....	9
1.3.3. Hình ảnh cộng hưởng từ trong chẩn đoán và lập kế hoạch xạ trị điều biến liều ung thư vòm mũi họng .....	9
1.3.3.1. Kỹ thuật hình ảnh .....	9
1.3.3.2. Cộng hưởng từ trong chẩn đoán bệnh ung thư vòm mũi họng.....	9
1.3.3.3. Hình ảnh cộng hưởng từ chẩn đoán giai đoạn T.....	10
1.3.3.4. Hình ảnh cộng hưởng từ chẩn đoán giai đoạn N.....	15
1.3.3.5. Hình ảnh cộng hưởng từ xác định thể tích xạ trị điều biến liều..	16
1.3.4. Hình ảnh PET/CT chẩn đoán ung thư vòm mũi họng .....	17

1.4. Xét nghiệm Epstein-Barr Virus trong chẩn đoán và điều trị ung thư vòm mũi họng.....	19
1.5. Hệ thống xếp loại giai đoạn ung thư vòm mũi họng theo AJCC 2010....	20
1.6. Giải phẫu bệnh ung thư vòm mũi họng .....	22
1.7. Điều trị ung thư vòm mũi họng .....	22
1.7.1. Xạ trị điều biến liều .....	23
1.7.1.1. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều.....	23
1.7.1.2. Xạ trị điều biến liều ung thư vòm mũi họng .....	27
1.7.2. Hóa trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển.....	31
1.8. Yếu tố tiên lượng thể tích u trong ung thư vòm mũi họng .....	36
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>39</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu .....	40
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu.....	40
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	42
2.2.4.1. Thu thập bệnh nhân nghiên cứu .....	42
2.2.4.2. Quy trình điều trị.....	43
2.2.4.3. Các bước tiến hành kỹ thuật xạ trị điều biến liều .....	44
2.2.4.4. Quy trình truyền hóa chất.....	47
2.3. Các chỉ tiêu đánh giá .....	48
2.3.1. Tiêu chuẩn đánh giá .....	48
2.3.2. Thời điểm và chỉ tiêu đánh giá .....	49
2.3.3. Các chỉ tiêu về kết quả điều trị.....	50



2.3.4. Các chỉ tiêu về độc tính cấp và muộn của phác đồ .....	52
2.4. Phân tích và xử lý số liệu.....	53
2.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	54
2.6. Đạo đức của nghiên cứu .....	54
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>56</b>
3.1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị..	56
3.2. Kết quả điều trị .....	68
3.3. Độc tính của phác đồ .....	89
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>95</b>
4.1. Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh của bệnh nhân nghiên cứu.....	95
4.1.1. Tuổi, giới, giải phẫu bệnh, chỉ số toàn trạng ECOG và tiền sử gia đình.....	95
4.1.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh.....	96
4.1.3. Triệu chứng lâm sàng.....	98
4.1.4. Đặc điểm u nguyên phát trên hình ảnh cộng hưởng từ .....	99
4.1.5. Đặc điểm di căn hạch trên hình ảnh cộng hưởng từ và PET/CT .....	102
4.1.6. Đặc điểm về thể tích u nguyên phát, hạch di căn và tổng thể tích u	104
4.2. Kết quả điều trị .....	107
4.2.1. Đặc điểm điều trị .....	107
4.2.2. Đáp ứng sau điều trị.....	111
4.2.3. Kết quả sống thêm .....	113
4.2.3.1. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 24 tháng, 36 tháng .....	114
4.2.3.2. Sống thêm theo giai đoạn T, N và giai đoạn bệnh.....	119
4.2.3.3. Ngưỡng tổng thể tích u tối ưu tiên lượng cho kết quả sống thêm .....	120
4.2.3.4. Sống thêm theo tổng thể tích u .....	122
4.2.4. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm .....	123

4.3. Độ tính của phác đồ .....	124
4.3.1. Độ tính cấp.....	124
4.3.2. Độ tính muộn .....	129
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>134</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>136</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN</b>	
<b>QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	
<b>DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Các nghiên cứu xạ trị điều biến liều có kết hợp hóa trị trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển	30
Bảng 1.2. Các nghiên cứu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển tại Việt Nam trong 10 năm gần đây	36
Bảng 2.1. Thời điểm và các chỉ tiêu đánh giá	49
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới, chỉ số toàn trạng ECOG và giải phẫu bệnh	56
Bảng 3.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh	57
Bảng 3.3. Triệu chứng ở thời điểm chẩn đoán của bệnh nhân	58
Bảng 3.4. Các vị trí giải phẫu có sự xâm lấn của u nguyên phát trên hình ảnh cộng hưởng từ	59
Bảng 3.5. Sự khác biệt giữa xâm lấn của u nguyên phát lên nền sọ so với xâm lấn xuống hầu miệng	62
Bảng 3.6. Phân bố các nhóm hạch di căn trên hình ảnh cộng hưởng từ, có kết hợp với hình ảnh PET/CT	63
Bảng 3.7. Thể tích u nguyên phát, thể tích hạch di căn và tổng thể tích u	64
Bảng 3.8. Thể tích u nguyên phát theo giai đoạn u	65
Bảng 3.9. Thể tích hạch di căn theo giai đoạn hạch	66
Bảng 3.10. Tổng thể tích u theo giai đoạn bệnh	67
Bảng 3.11. Đặc điểm điều trị	68
Bảng 3.12. Tỷ lệ đáp ứng sau hóa xạ trị 1 tháng	70
Bảng 3.13. Tỷ lệ đáp ứng sau kết thúc xạ trị 4 tháng	70
Bảng 3.14. Tỷ lệ sống thêm 24 tháng và 36 tháng	71
Bảng 3.15. Các biến cố tái phát, di căn xa và tử vong	72
Bảng 3.16. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo giai đoạn T	76
Bảng 3.17. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo giai đoạn N	76
Bảng 3.18. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo giai đoạn bệnh	77

Bảng 3.19. Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của tổng thể tích u và giai đoạn bệnh tiên lượng cho kết quả sống thêm .....	82
Bảng 3.20. Ngưỡng tổng thể tích u tối ưu tiên lượng cho kết quả sống thêm	82
Bảng 3.21. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo tổng thể tích u .....	83
Bảng 3.22. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm ..	88
Bảng 3.23. Độc tính cấp trên hệ tạo máu và chức năng gan thận.....	89
Bảng 3.24. Độc tính cấp ngoài hệ tạo máu.....	90
Bảng 3.25. Tổng kết độc tính cấp trên hệ tạo máu và ngoài hệ tạo máu.....	91
Bảng 3.26. Độc tính muộn.....	92
Bảng 3.27. Độc tính khô miệng tại thời điểm 3 tháng sau điều trị và thời điểm kết thúc theo dõi .....	93
Bảng 3.28. Viêm tai giữa ứ dịch và viêm xoang trước và sau điều trị.....	94
Bảng 4.1. Tỷ lệ hoàn thành hóa xạ trị đồng thời và hóa trị bổ trợ của các thử nghiệm lâm sàng pha 3 cho UTVMH giai đoạn III-IVB.....	109
Bảng 4.2. Tỷ lệ hoàn thành hóa trị tân bổ trợ và hóa xạ trị đồng thời của các thử nghiệm lâm sàng pha 3 cho UTVMH giai đoạn III-IVB.....	110
Bảng 4.3. Các thử nghiệm pha 2, 3 về hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa chất bổ trợ hoặc tân bổ trợ.....	117

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố thể tích u nguyên phát theo giai đoạn u .....	65
Biểu đồ 3.2. Phân bố thể tích hạch di căn theo giai đoạn hạch .....	66
Biểu đồ 3.3. Phân bố tổng thể tích u theo giai đoạn bệnh .....	67
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ đáp ứng sau kết thúc xạ trị 1 tháng và 4 tháng .....	71
Biểu đồ 3.5. Đường cong sống thêm không tái phát tại chỗ và sống thêm không tái phát tại vùng .....	73
Biểu đồ 3.6. Đường cong sống thêm không di căn xa và sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng .....	74
Biểu đồ 3.7. Đường cong sống thêm toàn bộ và .....	75
sống thêm không tiến triển .....	75
Biểu đồ 3.8. Đường cong sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng theo giai đoạn bệnh.....	78
Biểu đồ 3.9. Đường cong sống thêm không di căn xa theo giai đoạn bệnh ...	79
Biểu đồ 3.10. Đường cong sống thêm không tiến triển theo giai đoạn bệnh .	80
Biểu đồ 3.11. Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh.....	81
Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC của giai đoạn bệnh và tổng thể tích u tiên lượng cho kết quả sống thêm .....	83
Biểu đồ 3.13. Đường cong sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng theo ngưỡng tổng thể tích u.....	84
Biểu đồ 3.14. Đường cong sống thêm không di căn xa theo ngưỡng tổng thể tích u .....	85
Biểu đồ 3.15. Đường cong sống thêm không tiến triển theo ngưỡng tổng thể tích u .....	86
Biểu đồ 3.16. Đường cong sống thêm toàn bộ theo ngưỡng tổng thể tích u..	87
Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ độc tính cấp của 57 bệnh nhân nghiên cứu.....	91

Biểu đồ 3.18. Tỷ lệ viêm tai giữa ứ dịch và viêm xoang trước và sau điều trị  
..... 93

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Giải phẫu vòm mũi họng .....	3
Hình 1.2. Hình ảnh giải phẫu cắt ngang của vòm mũi họng trên CHT .....	4
Hình 1.3. Hình ảnh cộng hưởng từ u nguyên phát giai đoạn T1 .....	10
Hình 1.4. Hình ảnh cộng hưởng từ phân biệt giai đoạn T1, N1 và T2.....	11
Hình 1.5. Hình ảnh nền sọ bình thường và bệnh lý trên CHT xung T1W .....	12
Hình 1.6. Hình ảnh cộng hưởng từ u nguyên phát giai đoạn T3, T4.....	13
Hình 1.7. Hình ảnh cộng hưởng u nguyên phát giai đoạn T4 .....	14
Hình 1.8. Hình ảnh cộng hưởng và PET/CT chẩn đoán hạch cổ di căn.....	18
Hình 1.9. Hình ảnh so sánh xạ trị 3D-CRT với xạ trị điều biến liều.....	25
Hình 2.1. Hệ thống máy xạ trị Varian CX2300 và TrueBeam STx .....	41
Hình 2.2. Hệ thống máy chụp cắt lớp vi tính mô phỏng và mặt nạ cố định 5 điểm .....	41
Hình 2.3. Phân bố liều của kế hoạch xạ trị điều biến liều .....	45
Hình 2.4. Hình ảnh kiểm chuẩn liều tương đối của kế hoạch xạ trị .....	45
Hình 2.5. Kiểm tra vị trí bệnh nhân trước xạ trị điều biến liều .....	46
Hình 3.1. Hình ảnh u nguyên phát xâm lấn xương nền sọ, các khe, lỗ nền sọ và xâm lấn thần kinh trên cộng hưởng từ.....	61
Hình 3.2. Hình ảnh hạch di căn trên cộng hưởng từ và PET/CT.....	62
Hình 3.3. Hình ảnh minh họa 2 bệnh nhân cùng giai đoạn T4 nhưng có thể tích u nguyên phát rất khác nhau trên cộng hưởng từ và PET/CT .....	64
Hình 3.4: Hình ảnh u nguyên phát đáp ứng sau kết thúc xạ trị 1 tháng và 4 tháng .....	69
Hình 3.5. Hình ảnh tái phát hạch sau hầu.....	77

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) năm 2020, ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là bệnh tương đối hiếm gặp ở các nước Âu Mỹ nhưng phổ biến ở Đông Nam Châu Á và Nam Trung Quốc.<sup>1</sup> Tại Việt Nam, UTVMH là bệnh đứng hàng thứ 10 ở cả hai giới với tỉ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi là 5,3/100.000 dân.<sup>2</sup> Tại thời điểm chẩn đoán, giai đoạn III-IVB chiếm tỷ lệ hơn 70% và 95% mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa.<sup>3</sup> Hiện nay, hóa xạ trị đồng thời với cisplatin có hóa chất hỗ trợ hoặc tân hỗ trợ là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTVMH giai đoạn III-IVB.<sup>4-12</sup> Sau hơn 2 thập kỷ áp dụng, xạ trị điều biến liều (XTĐBL) hiện được khuyến cáo ưu tiên trong điều trị UTVMH nhằm tăng kiểm soát tại chỗ-tại vùng và giảm độc tính của xạ trị.<sup>11,12</sup> Kỹ thuật xạ trị điều biến liều cho phép tạo ra phân bố liều theo hình dạng khối u tốt hơn kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, đặc biệt là các hình dạng lõm, cho phép nâng liều điều trị tại khối u và giảm liều đối với các tổ chức lành xung quanh, từ đó làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các biến chứng nghiêm trọng đối với mô lành như khít hàm, hoại tử thùy thái dương, khô miệng.<sup>13,14</sup>

Trên thế giới, hóa xạ trị đồng thời cho UTVMH giai đoạn III-IVB sử dụng xạ trị điều biến liều có hoặc không hóa trị hỗ trợ cho tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng 5 năm là 87-95%, tỷ lệ sống thêm không di căn xa 5 năm là 78-84% đồng thời giảm độc tính muộn độ 3-4.<sup>15-19</sup> Xạ trị điều biến liều góp phần tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ-tại vùng 5-8 năm lên khoảng 90%, nhưng di căn xa vẫn là thất bại chủ yếu sau hóa xạ trị đồng thời có hóa trị hỗ trợ với tỷ lệ 15-34% ở UTVMH giai đoạn tiến triển.<sup>19-23</sup> Mặc dù tỉ lệ hoàn thành phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa chất hỗ trợ chỉ khoảng 60% do nhiều độc tính,<sup>4,21,24</sup> hóa trị hỗ trợ có xu hướng làm giảm tỷ lệ di căn xa.<sup>6,24</sup> Hiện tại, hóa trị tân hỗ



trợ trước hóa xạ trị đồng thời được ưa thích hơn hóa trị bổ trợ sau hóa xạ trị đồng thời ở UTMVH giai đoạn tiến triển,<sup>8-10</sup> mặc dù vẫn còn ít bằng chứng để khẳng định lợi ích của hóa trị tân bổ trợ so với hóa trị bổ trợ.<sup>7,25-27</sup> Năm 2021, Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ và Hội ung thư lâm sàng Trung Quốc đã thống nhất khuyến cáo bệnh nhân UTMVH giai đoạn tiến triển nếu không được hóa trị trước thì nên hóa trị bổ trợ.<sup>11</sup>

Ở Việt Nam, xạ trị điều biến liều sử dụng hệ thống các ngàm chuyển động độc lập đã được áp dụng tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K từ năm 2008. Từ 11/2013, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, xạ trị điều biến liều sử dụng bộ chuẩn trục đa lá đã được áp dụng thường quy trong điều trị UTMVH và bước đầu cho kết quả đáng khích lệ.<sup>28</sup> Hiện nay, hầu hết các cơ sở điều trị ung thư trong nước đã triển khai kỹ thuật xạ trị điều biến liều. Tuy nhiên, chưa có nhiều công trình nghiên cứu xạ trị điều biến liều kết hợp với hóa trị trong ung thư vòm mũi họng, do đó chúng tôi tiến hành đề tài **“Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều và hóa chất bổ trợ trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB”** với các mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa chất bổ trợ bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 1/2014 đến 10/2020.*
- 2. Đánh giá độc tính của phác đồ.*

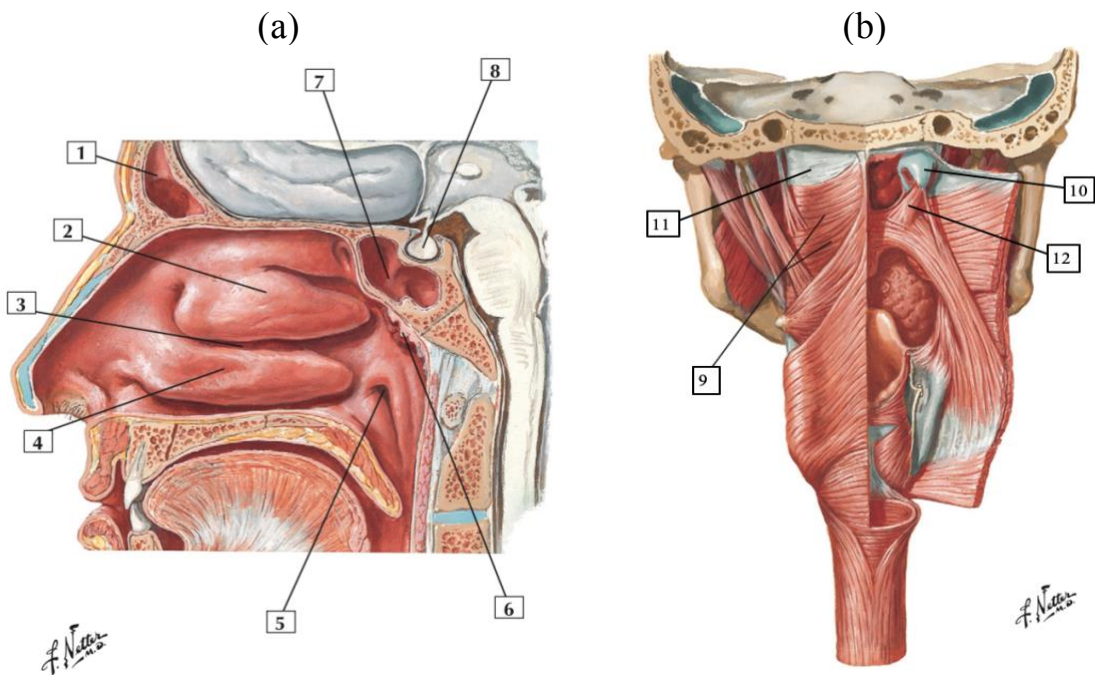
## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Đại cương về giải phẫu vòm mũi họng

##### 1.1.1. Sơ lược giải phẫu và mối liên quan tới cơ chế xâm lấn của ung thư vòm mũi họng

Hầu là ngã tư mà hai đường hô hấp và tiêu hóa gặp nhau, làm thông mũi với thanh quản và miệng với thực quản. Hầu là một ống cơ mạc đi thẳng trước cột sống, từ nền sọ tới đốt sống cổ thứ VI. Ống này kín ở hai bên và ở sau, thông ở phía trước với mũi, miệng và thanh quản nên chia làm 3 phần: hầu mũi, hầu miệng và hầu thanh quản.<sup>29</sup>

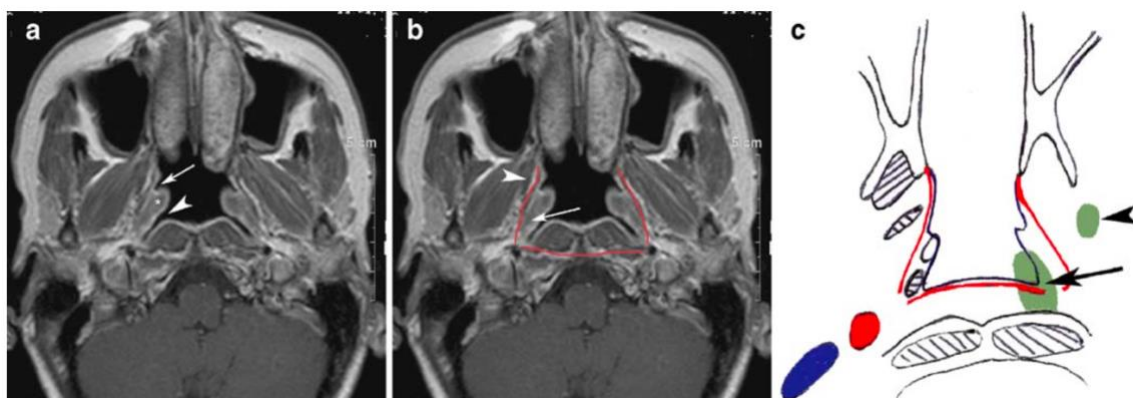


1: xoang trán, 2: xoăn mũi giữa, 3: ngách mũi giữa, 4: xoăn mũi dưới, 5: lỗ vòi tai Eustachi, 6: hầu hạnh nhân, 7: xoang bướm, 8: tuyến yên, 9: cơ khí hầu trên, 10: sụn vòi tai Eustachi, 11: cân hầu nền, 12: cơ nâng màn khẩu cái

**Hình 1.1. Giải phẫu vòm mũi họng, a) mặt đứng dọc, b) nhìn từ phía sau**

(Nguồn: Netter's Anatomy Flash Cards)<sup>30</sup>

Vòm mũi họng hay hầu mũi là phần cao nhất của hầu, có dạng hình hộp lập phương với sáu mặt: mặt trên là phần nền xương chẩm và thân xương bướm; mặt sau là cơ khíét hầu trên, các cơ trước sống; mặt trước là cửa mũi sau; mặt dưới là mặt trên của khẩu cái mềm; mặt bên là lỗ vòi tai Eustachi, gờ vòi và hố Rosenmüller (xem Hình 1.1). Thành bên của vòm hầu bao gồm hố Rosenmüller là vị trí phổ biến nhất của ung thư vòm mũi họng.



**Hình 1.2. Hình ảnh giải phẫu cắt ngang của vòm mũi họng trên CHT**

(a) Lỗ ống Eustachi (mũi tên), hố Rosenmüller (đầu mũi tên), gờ vòi (dấu sao). (b) Lược đồ cân hầu nền (màu đỏ), cơ nâng màn khẩu cái (mũi tên) ở phía trong cân hầu nền, cơ căng màn khẩu cái (đầu mũi tên) ở phía ngoài của cân hầu nền. (c) Lược đồ hình vẽ vị trí của lỗ rách (mũi tên) và lỗ bầu dục (đầu mũi tên). Lỗ rách nằm trong sự liên kết của cân hầu nền với nền sọ, trong khi lỗ bầu dục ở ngoài cân hầu nền. (Nguồn Dubrulle F)<sup>31</sup>

Cơ khíét hầu trên chỉ kéo dài lên phía trên tới nền sọ ở củ hầu của phần nền xương chẩm và cân hầu nền bám từ cơ khíét hầu trên tới nền sọ (xem Hình 1.1b). Ở nền sọ, cân hầu nền bám từ củ hầu của phần nền xương chẩm tới điểm ngay phía trước ống động mạch cảnh tại phần đá của xương thái dương. Lỗ bầu dục nằm ngoài cân hầu nền, nhưng lỗ rách nằm phía trong sự liên kết của cân hầu nền với nền sọ. Từ nền sọ, cân hầu nền tiếp tục bám vào mặt sau trong của rãnh vòi tai, nơi mà ống vòi tai và cơ nâng màn khẩu cái xuyên qua và cuối cùng

bám tận tại mảnh chân bướm trong của xương bướm (xem Hình 1.2).<sup>31</sup> Khoảng giữa nền sọ và bờ tự do phía trên của cơ khít hầu trên, vùng không có cơ che phủ này chính là xoang Morgagni, nơi ống Eustachi, cơ nâng màn khẩu cái và động mạch khẩu cái lên đi qua để vào nền sọ (xem Hình 1.1b). Cân hầu nền có khả năng hạn chế sự xâm lấn của khối u, nhưng có 2 điểm yếu liên quan đến cơ chế xâm lấn của ung thư vòm mũi họng:

- Xâm lấn xương nền sọ và nội sọ thông qua lỗ rách do lỗ này nằm trong điểm bám của cân hầu nền với nền sọ (xem Hình 1.2).<sup>31</sup>

- Xâm lấn sau bên ra khoang cạnh hầu hoặc khoang trước sống thông qua xoang Morgagni.<sup>31</sup>

### ***1.1.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm mũi họng***

Niêm mạc vòm mũi họng có mạng lưới mao mạch bạch huyết dày đặc, dẫn tới tỉ lệ di căn hạch cao trong UTVMH. Pan và cộng sự<sup>32</sup> đã chỉ ra hệ thống dẫn lưu bạch huyết của hốc mũi và vòm hầu bao gồm: mạng lưới mao mạch bạch huyết đầu tiên, các ống dẫn lưu và hạch bạch huyết ở khoang quanh hầu. Mạng lưới mao mạch này đổ về 2 nhóm dẫn lưu chính: nhóm mặt bên hầu và nhóm mặt sau hầu. Nhóm dẫn lưu mặt bên hầu đổ về nhiều chuỗi hạch đầu tiên, bao gồm: hạch hầu bên (hạch cổ nhóm II), hạch nhị thân-tĩnh mạch cảnh (hạch cổ nhóm II), các hạch thứ 3, 4, 5 của nhóm hạch sau hầu (nhóm hạch sau hầu VIIa). Nhóm dẫn lưu bạch huyết mặt sau hầu đổ về hạch thứ nhất của nhóm hạch sau hầu, ngang mức với mỏm trâm (nhóm hạch sau mỏm trâm VIIb). Từ đây, dẫn lưu bạch huyết tiếp tục đổ về các hạch sau hầu từ số 2 đến 7.

Theo hướng dẫn thống nhất về xác định các nhóm hạch cổ trong ung thư đầu cổ năm 2014,<sup>33</sup> hạch hầu bên, hạch nhị thân-tĩnh mạch cảnh thuộc nhóm II; hạch sau hầu thuộc nhóm hạch VII. Nghiên cứu của Pan và cộng sự<sup>32</sup> góp phần giải thích cơ chế di căn hạch trong UTVMH và các ung thư khác vùng khoang mũi.

## **1.2. Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ của ung thư vòm mũi họng**

### **1.2.1. Dịch tễ học**

Dịch tễ học UTVMH có sự khác biệt lớn theo vùng địa lý, chủng tộc và giới tính. Theo thống kê của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) năm 2020, bệnh hiếm gặp ở các nước Âu Mỹ với tỉ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi dưới 0,68/100.000 dân, nhưng phổ biến ở các nước Đông Nam Châu Á với tỉ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi 7,7/100.000 dân ở nam giới và 2,5/100.000 dân ở nữ giới.<sup>1</sup> Năm 2020, IARC ước tính có 133.354 ca mới mắc và 80.008 ca tử vong trên toàn thế giới. Trong những thập kỷ gần đây (1970-2007), tỷ lệ UTVMH đã giảm trên toàn thế giới, trong đó tỷ lệ mới mắc ở Đông Nam Châu Á và Bắc Mỹ giảm trung bình hàng năm 1-5%.<sup>34</sup>

Tại Việt Nam theo thống kê của IARC năm 2020, UTVMH đứng thứ 10 ở cả hai giới với tỉ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi là 5,3/100.000 dân và tỉ lệ tử vong chuẩn theo tuổi 3,3/100.000 dân.<sup>2</sup>

### **1.2.2. Các yếu tố nguy cơ**

Hiện nay, nguyên nhân gây bệnh UTVMH vẫn còn chưa được biết đến. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chứng minh được 3 yếu tố chính và sự tương tác giữa chúng góp phần quan trọng trong sinh bệnh học UTVMH bao gồm: yếu tố di truyền, yếu tố môi trường và Epstein-Bar virus (EBV).

- Yếu tố di truyền: Các nghiên cứu đã chứng minh rằng một số kháng nguyên bạch cầu người (HLA) làm giảm hiệu quả trong việc kích hoạt đáp ứng miễn dịch vật chủ với nhiễm virus EBV. Nghiên cứu tại vùng có dịch tễ mắc bệnh cao ở Nam Trung Quốc chỉ ra các thành phần HLA-A2, HLA-B46, HLA-B17 và HLA-B18 làm tăng nguy cơ mắc UTVMH, trong khi HLA-A11, HLA-B13 và HLA-B27 làm giảm nguy cơ mắc bệnh.<sup>35</sup> Phân tích liên kết đã xác định locus gen trên nhiễm sắc thể 4q15.1-q12, 3p21, 13q12, 3q26 và 9p21 có liên quan đến tính nhạy cảm với UTVMH ở dân số vùng Nam Trung Quốc.<sup>36</sup>

- Yếu tố môi trường: Các nghiên cứu đã khẳng định tiêu thụ cá ướp muối và thức ăn ướp muối hàng ngày ở vùng dịch tễ mắc bệnh cao làm tăng nguy cơ mắc UTVMH từ 1,8 đến 7,5 lần so với nhóm chứng.<sup>37</sup> Chất nitrosamine có trong các loại thực phẩm trên được chứng minh gây UTVMH và ung thư khoang mũi trên chuột thực nghiệm.<sup>38</sup> Ngoài ra, sử dụng thuốc y học cổ truyền và yếu tố nghề nghiệp liên quan đến khói bụi từ gỗ có thể làm tăng nguy cơ mắc UTVMH. Hơn nữa, thay đổi lối sống như hạn chế tiêu thụ cá muối được chứng minh làm giảm rõ rệt tỉ lệ mắc UTVMH trong các thập kỷ gần đây.<sup>34</sup>

- Yếu tố Epstein-Bar virus: Vai trò gây bệnh của EBV đối với UTVMH được xác lập trên cơ sở các bằng chứng về mặt lâm sàng, dịch tễ và thực nghiệm. Thứ nhất, EBV liên quan tới UTVMH, đặc biệt là ung thư biểu mô không sừng hóa, không phân biệt nguồn gốc chủng tộc hay vị trí địa lý.<sup>39</sup> Thứ hai, hầu hết các sản phẩm gen của EBV được phát hiện trong tế bào UTVMH có hoạt tính sinh ung thư. Thứ ba, sự gia tăng nồng độ kháng thể huyết thanh kháng các protein của EBV trước khi xuất hiện UTVMH xâm lấn. Thứ tư, việc phát hiện bộ gen đồng nhất của EBV trong tất cả các tế bào ung thư biểu mô xâm lấn và tổn thương loạn sản mức độ cao của vòm mũi họng gợi ý rằng khối u sinh ra từ sự tăng sinh đơn dòng từ một tế bào biểu mô bị nhiễm EBV. Tuy nhiên, UTVMH không đơn thuần là kết quả của nhiễm EBV vì hơn 95% dân số người lớn trên toàn cầu là người lành mang virus EBV.<sup>40</sup>

Hầu hết sản phẩm gen của EBV ở thể tiềm ẩn bao gồm các protein hoặc RNA không mã hóa đều đóng góp vào quá trình tăng sinh hoặc chống lại hiện tượng chết theo chương trình của tế bào vật chủ. Các sản phẩm protein bao gồm kháng nguyên nhân của EBV: ENBA1, ENBA2, EBNA3, EBNA-LP; protein màng dạng tiềm ẩn: LMP1, LMP2a,b và RNA không mã hóa protein: EBER1, EBER2 đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành ung thư vòm mũi họng.<sup>40</sup>

### **1.3. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh ung thư vòm mũi họng**

#### **1.3.1. Triệu chứng lâm sàng**

UTVMH giai đoạn sớm thường không có triệu chứng. Ở giai đoạn tiền triển, các triệu chứng ban đầu thường không rõ ràng và dễ nhầm lẫn với các bệnh khác dẫn đến sự trì hoãn chẩn đoán. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến lúc được chẩn đoán bệnh khoảng 5-8 tháng.<sup>41,42</sup> Triệu chứng lâm sàng thể hiện 3 nhóm: nổi hạch cổ, triệu chứng của u nguyên phát và các triệu chứng di căn xa. Khối u nguyên phát gây các triệu chứng mũi, tai, thần kinh, mắt và đau đầu.

- Nổi hạch cổ là triệu chứng phổ biến nhất chiếm 57-75%, thường xuất hiện ở nhóm hạch cổ cao và một bên.<sup>41,42</sup>

- Triệu chứng mũi đứng hàng thứ 2 chiếm 56-73%, thường gặp nhất là xì mũi lẫn máu và khạc đờm lẫn máu. Ngạt mũi và chảy máu mũi hiếm gặp.<sup>41,42</sup>

- Triệu chứng tai đứng hàng thứ 3 chiếm 43-62%, thường gặp nhất là giảm thính lực, viêm tai giữa ứ dịch và ù tai. Đau tai và chảy dịch tai hiếm gặp.<sup>41,42</sup>

- Đau đầu là triệu chứng phổ biến thứ 4, chiếm 18-35%.<sup>41,42</sup> Đau đầu là dấu hiệu của xâm lấn nền sọ hoặc nội sọ, thường đau một bên vùng chẩm thái dương. Bản chất của triệu chứng này là do u kích thích các nhánh thần kinh màng não của nhánh 2 dây X.

- Triệu chứng thần kinh chiếm khoảng 12-20%, thường gặp nhất là tổn thương dây V và VI, với biểu hiện dị cảm hoặc tê bì nửa mặt, lác trong và nhìn đôi.<sup>41,42</sup> Tổn thương dây III, IV thường kèm theo tổn thương dây V và VI, với triệu chứng liệt hoàn toàn các cơ vận nhãn. Các dây IX, X, XI có thể bị tổn thương khi u xâm lấn vào lỗ tĩnh mạch cảnh. Dây XII có thể bị xâm lấn khi u phát triển vào ống thần kinh hạ thiệt.

- Triệu chứng mắt chiếm khoảng 4-11%, thường gặp nhất là nhìn đôi và lác trong do tổn thương dây VI.<sup>41,42</sup> Hiếm gặp giảm thị lực và lòi mắt.

- Hội chứng cận u rất hiếm gặp trong UTVMH chiếm 0,9%, với biểu hiện viêm da cơ như tăng sừng, hồng ban nút, yếu cơ.<sup>42</sup>

### **1.3.2. Nội soi tai mũi họng**

Nội soi tai mũi họng giúp đánh giá đại thể khối u, phạm vi xâm lấn đại thể theo bề mặt niêm mạc, đồng thời hỗ trợ bám sinh thiết tổn thương. Nếu nghi ngờ UTVMH (u dưới niêm mạc và không quan sát được dưới nội soi), sinh thiết ngẫu nhiên dưới gây mê tại hố Rosenmüller mỗi bên và nóc vòm hoặc sinh thiết có định hướng tổn thương trên cộng hưởng từ được khuyến cáo.<sup>43</sup> Nội soi còn giúp theo dõi, đánh giá tái phát đặc biệt là các tổn thương tái phát tại niêm mạc vòm mũi họng.

### **1.3.3. Hình ảnh cộng hưởng từ trong chẩn đoán và lập kế hoạch xạ trị điều biến liều ung thư vòm mũi họng**

#### **1.3.3.1. Kỹ thuật hình ảnh**

Hình ảnh cộng hưởng từ thường quy trong khảo sát các khối u vùng vòm mũi họng bao gồm 3 chuỗi xung cơ bản.<sup>44</sup> Độ dày lát cắt là 3-5mm.

- Xung T1W khảo sát sự xâm lấn xương nền sọ ở mặt phẳng ngang và đứng dọc (xem Hình 1.5a).

- Xung T2W để đánh giá thêm sự xâm lấn sớm của u vào khoang cạnh hầu, các xoang, ứ dịch tai giữa và phát hiện hạch cổ di căn.

- Xung T1W có tiêm gadolinium có/không xóa mỡ để đánh giá phạm vi xâm lấn của u, bao gồm xâm lấn thần kinh và xâm lấn nội sọ, khảo sát ở mặt phẳng ngang và đứng ngang.

#### **1.3.3.2. Cộng hưởng từ trong chẩn đoán bệnh ung thư vòm mũi họng**

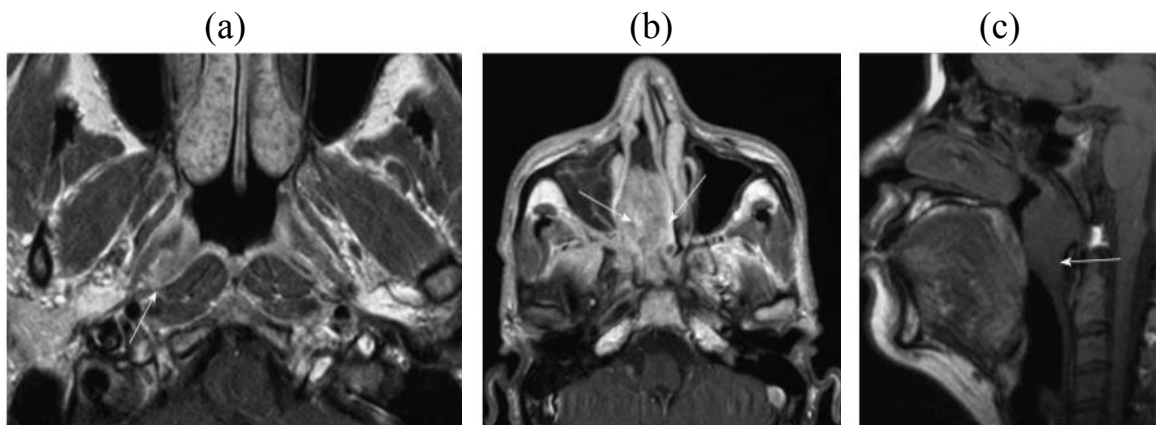
Hình ảnh cộng hưởng từ có độ chính xác cao (95%) trong chẩn đoán, đồng thời phát hiện 10-12% UTVMH mà nội soi tai mũi họng không phát hiện được.<sup>43,45</sup> CHT giúp định hướng bám sinh thiết các tổn thương nghi ngờ không nhìn thấy trên nội soi tai mũi họng và xác định các bệnh nhân không cần thiết



phải bẩm sinh thiết.<sup>43</sup> King và cộng sự<sup>43,45</sup> đã đề xuất phân loại 5 độ chẩn đoán UTMH trên hình ảnh CHT: độ 1 - lành tính, độ 2 - khả năng lành tính, độ 3 - không xác định, độ 4 - nghi ngờ, độ 5 - khả năng ác tính.

### 1.3.3.3. Hình ảnh cộng hưởng từ chẩn đoán giai đoạn T

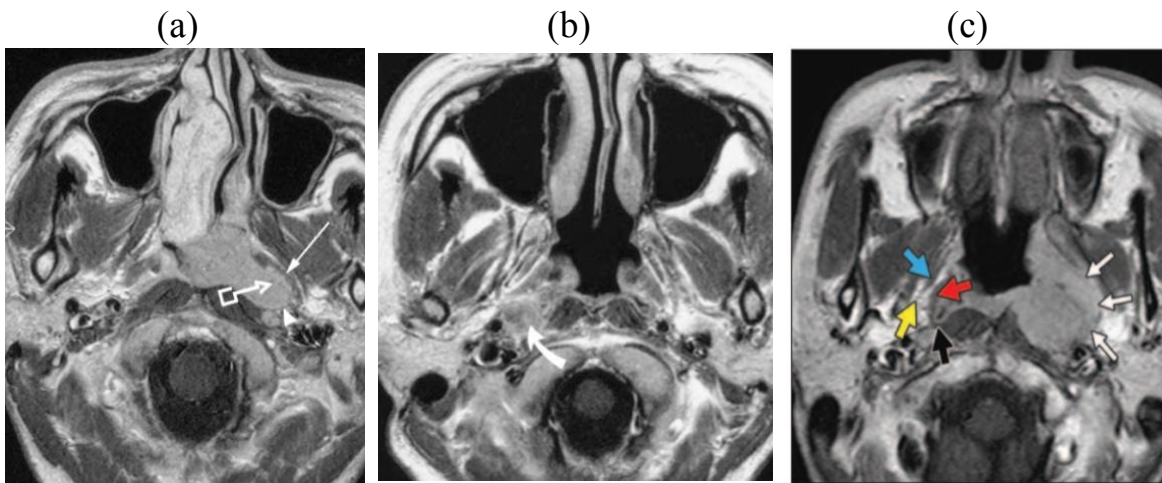
Hình ảnh CHT với ưu điểm phân biệt rõ các tổ chức phân mềm đóng vai trò quan trọng nhất trong đánh giá u nguyên phát của UTMH, đặc biệt là xâm lấn tủy xương ở nền sọ và xâm lấn thần kinh. Theo hệ thống xếp loại giai đoạn bệnh của AJCC 2010 và 2017, giai đoạn T xác định dựa trên mức độ xâm lấn của u vào các cấu trúc giải phẫu xung quanh, do đó CHT được sử dụng để đánh giá chính xác giai đoạn u và hạch.<sup>3,46</sup> Tổn thương UTMH có cường độ tín hiệu trung bình, cao hơn cường độ tín hiệu của cơ trên xung T2W, có cường độ tín hiệu thấp trên xung T1W trước tiêm và ngấm thuốc đối quang từ ít hơn niêm mạc vòm lành tính trên xung T1W sau tiêm. Dưới đây là giai đoạn T trên hình ảnh CHT theo AJCC 2010.



**Hình 1.3. Hình ảnh cộng hưởng từ u nguyên phát giai đoạn T1**

(a) Hình ảnh CHT T1W sau tiêm phát hiện tổn thương nhỏ UTMH (mũi tên) trong hố Rosenmuller. (b) Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra UTMH xâm lấn hốc mũi bên phải (mũi tên). (c) Hình ảnh CHT T1W chỉ ra UTMH xâm lấn xuống phía dưới, ngang mức đốt sống cổ C1/2, dọc thành sau xuống hầu miệng (mũi tên). (Nguồn King AD)<sup>47</sup>

*Giai đoạn T1*: chiếm khoảng 20%, bao gồm u giới hạn tại niêm mạc vòm hoặc xâm lấn hốc mũi, hầu miệng (xem Hình 1.3).<sup>3,48</sup> Khoảng 10-12% u nguyên phát có thể phát hiện rõ ràng trên hình ảnh CHT nhưng có thể bỏ sót qua nội soi tai mũi họng do u dưới niêm mạc hoặc ở sâu trong hố Rosenmuller (xem Hình 1.3a).<sup>43,45</sup> Khoang mũi là vị trí xâm lấn phổ biến, thường gặp khối u xâm lấn cửa mũi sau. Các khối u ở trần vòm có thể xâm lấn dọc theo vách ngăn mũi.<sup>48</sup> U xâm lấn xuống niêm mạc hầu miệng là không phổ biến và hiếm khi xảy ra đơn thuần, vì vậy xâm lấn hầu miệng thường không phải là dấu hiệu sớm của bệnh.<sup>47,48</sup>

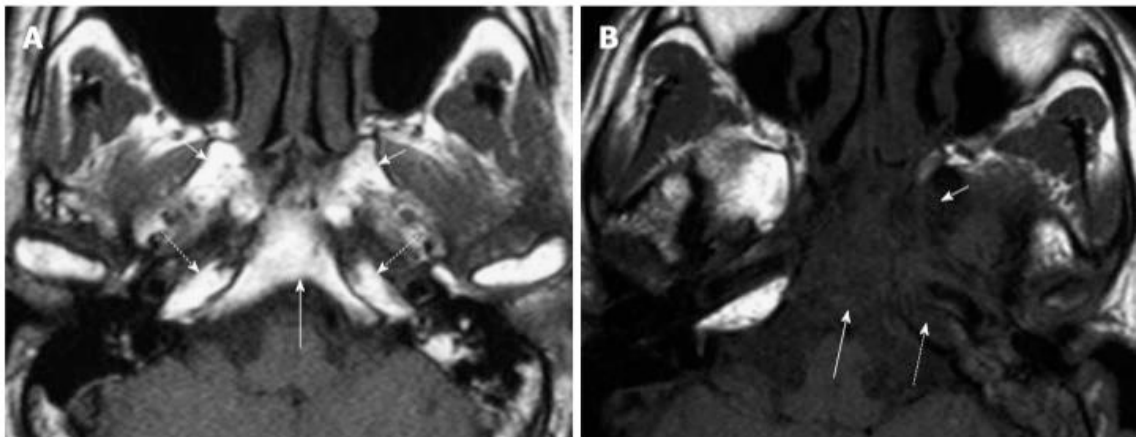


**Hình 1.4. Hình ảnh cộng hưởng từ phân biệt giai đoạn T1, N1 và T2**

**(a)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra u (mũi tên mở) giai đoạn T1 gây lồi nhưng không phá vỡ cân hầu nền (đầu mũi tên) và xâm lấn nhẹ cơ nâng màn khẩu cái (mũi tên). **(b)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra hạch sau hầu N1 (mũi tên cong) tách biệt với vòm hầu bởi cân hầu nền. **(c)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra u giai đoạn T2, u xâm lấn khoang cạnh hầu trái (mũi tên trắng) và cơ trước sống. Vòm hầu bên phải bình thường bao gồm: cơ nâng màn khẩu cái (mũi tên đỏ), cơ căng màn khẩu cái (mũi tên xanh), cân hầu nền (mũi tên đen) và khoang mỡ của khoang cạnh hầu (mũi tên vàng).

(Nguồn King AD và Abdel Razek)<sup>44,49</sup>

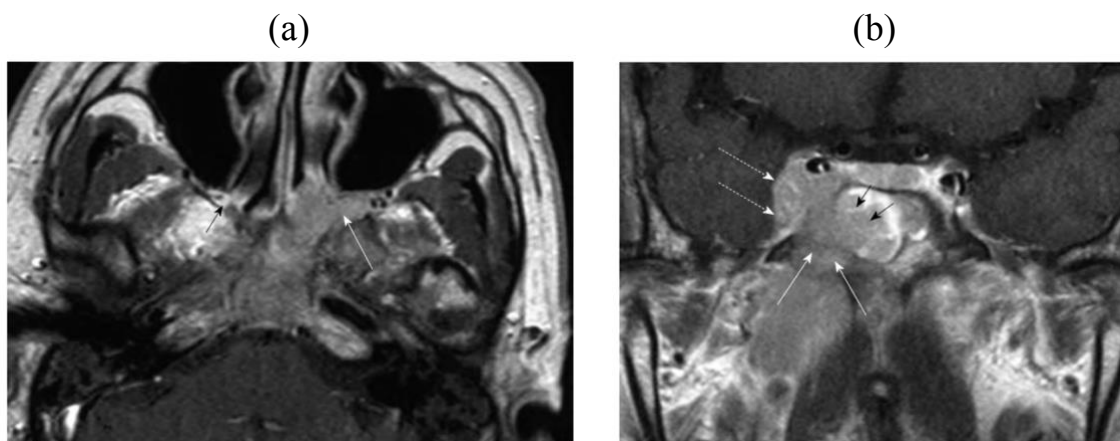
*Giai đoạn T2*: chiếm khoảng 10-15%, bao gồm u xâm lấn khoang cạnh hầu và/hoặc cơ trước cột sống.<sup>3,47,48</sup> Khối u xâm lấn vào khoang cạnh hầu khi cân hầu nền bị phá vỡ, thường xảy ra tại xoang Morgagni (xem Hình 1.4c). Xâm lấn khoang cạnh hầu làm tăng nguy cơ di căn xa và tái phát. CHT giúp phân biệt giữa khối u giới hạn tại vòm hầu nhưng lùi vào khoang mỡ của khoang cạnh hầu (T1), khối u giới hạn tại vòm hầu nhưng tiếp giáp với hạch sau hầu di căn (T1N1) và khối u xâm lấn khoang cạnh hầu (T2) (xem Hình 1.4).<sup>49</sup> Hơn nữa, xâm lấn vào vị trí sau bên có thể dẫn tới xâm lấn vào khoang động mạch cảnh.<sup>44</sup> Xâm lấn khoang sau hầu xảy ra khi khối u thâm nhiễm vào cơ trước sống và khoang trước cột sống (xem Hình 1.4c). Vùng này có nhiều đám rối mao mạch và bạch mạch, do đó xâm lấn khoang trước sống tăng nguy cơ di căn xa và giảm tỷ lệ sống thêm.



**Hình 1.5. Hình ảnh nền sọ bình thường và bệnh lý trên CHT xung T1W**  
**A:** Hình ảnh nền sọ bình thường với dấu hiệu “five key” tạo ra do cường độ tín hiệu cao của tủy xương ở xương chân bướm (mũi tên ngắn), mỏm nền xương chũm (mũi tên dài) và đỉnh xương đá (mũi tên đứt). **B:** Hình ảnh xâm lấn tủy xương, mất tín hiệu tủy xương ở mỏm nền xương chũm (mũi tên dài), đỉnh xương đá trái (mũi tên đứt) và xương chân bướm trái (mũi tên ngắn).

(Nguồn King AD)<sup>47</sup>

*Giai đoạn T3*: chiếm khoảng 30-41%, bao gồm u xâm lấn xương nền sọ hoặc xoang vùng mặt và hơn 60% bệnh nhân có xâm lấn xương nền sọ ở thời điểm chẩn đoán.<sup>3,48</sup> Các xương mỏm nền xương chẩm, đỉnh xương đá, xương chân bướm là các vị trí xâm lấn UTVMH thường gặp nhất. Vì vậy hình ảnh CHT trên tín hiệu T1W trước tiêm cung cấp thông tin khảo sát tổn thương tủy xương, với hình ảnh mất dấu hiệu “five key” (xem Hình 1.5).<sup>47</sup> U thường xâm lấn các lỗ/khe vùng nền sọ bao gồm: lỗ rách, lỗ bầu dục, lỗ tròn, ống thần kinh chân bướm và khe chân bướm hàm, khe xương đá-mỏm nền xương chẩm (xem Hình 1.6a). Khi u xâm lấn hố chân bướm khâu cái sẽ tiếp tục xâm lấn vào ổ mắt, hố dưới thái dương, nội sọ, khoang mũi.<sup>44</sup> Xâm lấn xoang bướm là thường gặp do xoang bướm nằm trên trần vòm (xem Hình 1.6b). Xoang hàm trên bị xâm lấn khi u phát triển vào khoang mũi hoặc khe chân bướm hàm. Tổn thương xoang sàng và xoang trán ít gặp. Tổn thương xoang được ghi nhận khi mất sự liên tục của thành xoang hoặc xâm lấn vào trong xoang.<sup>44</sup>

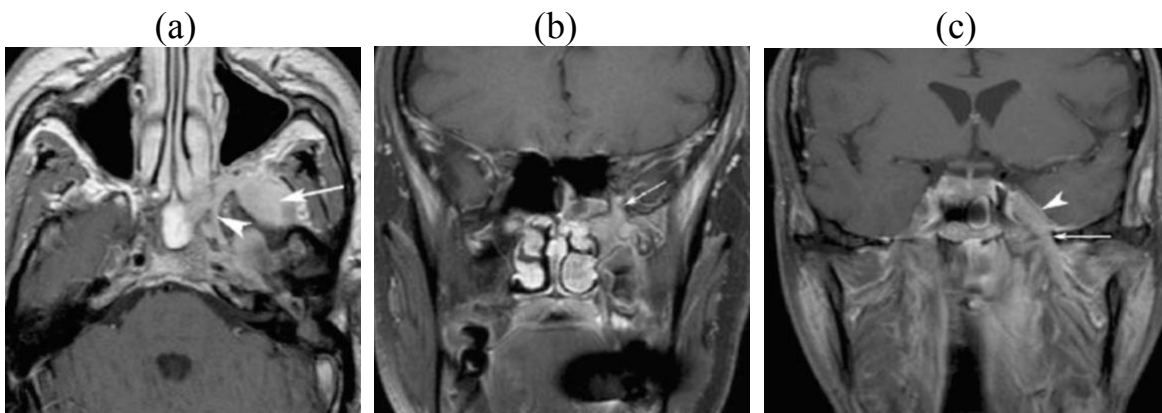


**Hình 1.6. Hình ảnh cộng hưởng từ u nguyên phát giai đoạn T3, T4**

**(a)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra xâm lấn khe chân bướm khâu hàm trái (mũi tên dài). **(b)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra UTVMH phá hủy thân xương bướm (mũi tên dài), vào xoang bướm (mũi tên ngắn) và xoang tĩnh mạch hang phải (mũi tên đứt). (Nguồn King AD)<sup>47</sup>

*Giai đoạn T4*: chiếm khoảng 22-46%,<sup>3,48</sup> bao gồm u xâm lấn vào nội sọ, xâm lấn các dây thần kinh sọ não, khoang cơ nhai, ổ mắt hoặc hạ họng. Xâm lấn vào nội sọ thường thông qua xâm lấn xoang hang hoặc màng não. U hiếm khi xâm lấn trực tiếp vào nhu mô não. Xâm lấn màng não thường xuất hiện dạng nốt ở nền hố sọ giữa hoặc mặt sau mỏm nền xương chẩm.<sup>44,47</sup> Xâm lấn xoang tĩnh mạch hang có thể thông qua phần ngang của động mạch cảnh trong đoạn trong sọ, lỗ bầu dục, khe trên ổ mắt hoặc trực tiếp từ nền sọ, có thể gây liệt nhiều dây thần kinh sọ não (dây III, IV, VI, V1, V2).<sup>31,44,47</sup>

Xâm lấn dây thần kinh chủ yếu xảy ra ở lớp vỏ bao myelin, thường không có triệu chứng lâm sàng. Nếu u xâm lấn dây V2, V3, u sẽ xâm lấn vào xoang hang gây liệt các thần kinh II-VI. Nếu u xâm lấn khoang động mạch cảnh có thể chèn ép hoặc xâm lấn dây XII thoát ra khỏi ống thần kinh hạ thiết, dây IX-XI thoát ra từ lỗ tĩnh mạch cảnh và thần kinh giao cảm cổ.



**Hình 1.7. Hình ảnh cộng hưởng u nguyên phát giai đoạn T4**

**(a)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra u xâm lấn khe chân bướm hàm trái lan vào hố dưới thái dương (mũi tên) và xâm lấn dây thần kinh Vidian (đầu mũi tên). **(b)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra u xâm lấn khe chân bướm hàm lan vào khe dưới ổ mắt (mũi tên). **(c)** Hình ảnh CHT T1W sau tiêm chỉ ra u xâm lấn dây thần kinh hàm dưới trái V3, qua lỗ bầu dục (mũi tên) vào xoang hang (đầu mũi tên). (Nguồn Dubrulle F.)<sup>31</sup>

Đặc điểm xâm lấn thần kinh trên hình ảnh CHT là ngấm thuốc bất thường của khối u dọc đường đi của dây thần kinh cùng bên thay thế cấu trúc bình thường của dây thần kinh trên tín hiệu T1W có tiêm gadolinium; hoặc xâm lấn vỏ dây thần kinh với đặc điểm dây thần kinh to hơn và ngấm thuốc bất thường so với bên đối diện, xóa lớp mỡ quanh dây thần kinh hoặc lỗ nền sọ nơi dây thần kinh đi qua rộng hơn bên đối diện. Xâm lấn dây thần kinh hàm trên V2 và dây thần kinh hàm dưới V3 được phát hiện tốt nhất trên hình ảnh tín hiệu T1W xóa mỡ có tiêm đối quang từ ở mặt cắt đứng ngang (xem Hình 1.7).<sup>49</sup>

Xâm lấn ổ mắt là một dấu hiệu của bệnh đã xâm lấn rộng. Xâm lấn trực tiếp ổ mắt là hiếm gặp và thường qua khe dưới ổ mắt (u xâm lấn vào hố chân bướm khẩu cái), ống thần kinh thị giác và khe ổ mắt trên (xem Hình 1.7b).<sup>31,44</sup>

Xâm lấn cơ chân bướm, mô mỡ dưới thái dương và cơ thái dương khi u xâm lấn ra phía ngoài từ khoang cạnh hầu, chân bướm hoặc khe chân bướm hàm (xem Hình 1.7a).<sup>31,44</sup> Xâm lấn hạ họng rất hiếm gặp trong ung thư vòm mũi họng. Trước đây, xâm lấn khoang cơ nhai giảm tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không tái phát tại vùng. Tuy nhiên trong kỷ nguyên của xạ trị điều biến liều, xâm lấn cơ chân bướm trong và ngoài đã có tiên lượng tốt hơn. Trong AJCC 2017 xâm lấn cơ chân bướm được xếp vào giai đoạn T2.<sup>3</sup>

#### **1.3.3.4. Hình ảnh cộng hưởng từ chẩn đoán giai đoạn N**

UTVMH có tỉ lệ di căn hạch di căn hạch cao khoảng 86-88%, và có xu hướng di căn hạch cổ 2 bên.<sup>3,50,51</sup> Tiêu chuẩn chẩn đoán hạch sau hầu di căn là một trong bốn đặc điểm: (1) kích thước hạch theo trục ngắn nhất là 5 mm hoặc lớn hơn; (2) hạch sau hầu có hoại tử trung tâm; (3) có một nhóm từ 2 hạch trở lên; (4) bất kỳ hạch sau hầu ở sát đường giữa (nhóm phía trong). Tiêu chuẩn chẩn đoán hạch cổ di căn là một trong ba đặc điểm: (1) kích thước hạch theo trục ngắn nhất là 10 mm hoặc lớn hơn; (2) có một nhóm từ 3 hạch trở lên có cùng kích thước; (3) hạch có hoại tử hoặc xâm lấn vỏ hạch.<sup>50</sup> Định nghĩa hoại

tử trung tâm hạch trên CHT là một vùng có cường độ tín hiệu cao trên xung T2W hoặc cường độ tín hiệu thấp trên T1W có hoặc không ngấm thuốc dạng viên xung quanh vùng này. Hiện tại, phân loại nhóm hạch cổ trong ung thư đầu cổ được phân chia thành 10 nhóm hạch theo sự thống nhất của các hội phẫu thuật và xạ trị trong đó có hội xạ trị Hoa Kỳ, Châu Âu và Châu Á.<sup>33</sup>

*Hạch sau hầu:* là nhóm hạch di căn phổ biến thứ 2 sau hạch cổ nhóm II, với tỉ lệ di căn 75-86%.<sup>50,51</sup> Mặc dù hạch sau hầu là nhóm hạch di căn đầu tiên,<sup>32</sup> nhóm hạch này có thể bị bỏ qua để di căn tới nhóm hạch cổ cao. Hạch sau hầu một bên hoặc 2 bên được xếp loại N1.<sup>46</sup> CHT ưu điểm hơn PET/CT trong đánh giá di căn hạch sau hầu do khả năng phân biệt hạch với khối u nguyên phát.<sup>52</sup>

*Hạch cổ khác:* Wang và cộng sự<sup>50</sup> nghiên cứu trên 3100 bệnh nhân UTVMH, hạch cổ nhóm II có tỷ lệ di căn cao nhất chiếm 87,4%; tiếp đó là nhóm III (44,2%), nhóm IV (13,1%), nhóm V (21,5%). Nhóm hạch dưới hàm (nhóm I) và nhóm hạch quanh tuyến nước bọt mang tai (nhóm VIII) hiếm khi di căn với tỷ lệ tương ứng là 4,3% và 2,0%.

#### **1.3.3.5. Hình ảnh cộng hưởng từ xác định thể tích xạ trị điều biến liều**

Xác định và phân bố liều chính xác cho thể tích điều trị và cơ quan nguy cấp đóng vai trò quyết định tới kết quả của XTĐBL. Trong UTVMH, thể tích điều trị nhận liều 70 Gy gần các cơ quan quan trọng cần phải bảo vệ như thân não, tủy sống, ốc tai, gai thoa thị giác, dây thần kinh thị giác và tuyến nước bọt mang tai là nguồn gốc của các biến chứng muộn. Vì vậy, xác định chính xác thể tích điều trị (GTV, CTV, PTV) giữ vai trò chính để tạo ra kế hoạch xạ trị tối ưu trong đó phân bố liều chỉ định theo hình dạng thể tích điều trị, đồng thời giới hạn liều cho các cơ quan nguy cấp.

Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ được sử dụng để xác định thể tích xạ trị trong ung thư đầu-cổ. CLVT được sử dụng phổ biến trong kế hoạch xạ

trị 3D theo hình dạng khối u (3D-CRT) vì cung cấp hình ảnh chính xác theo không gian 3 chiều cao hơn CHT và mật độ electron các mô cơ thể cần thiết cho thuật toán hiệu chỉnh bất đồng nhất trong phần mềm lập kế hoạch xạ trị. CLVT còn có lợi thế trong phát hiện các tổn thương xâm lấn vỏ xương. Tuy nhiên, nhược điểm của CLVT là tương phản các mô mềm kém. Trong khi đó, CHT cung cấp độ tương phản mô mềm cao và hình ảnh xâm lấn mô mềm xung quanh của khối u. Hơn nữa, CHT cung cấp hình ảnh đứng dọc và đứng ngang nên khảo sát khối u tốt hơn trong không gian 3 chiều. Tuy nhiên, CHT cũng có nhược điểm: độ chính xác không gian 3 chiều thấp hơn CLVT, thời gian chụp lâu hơn CLVT và thiếu các thiết bị cố định bệnh nhân nên dễ xảy ra tín hiệu nhiễu. Vì vậy CHT không thể sử dụng đơn thuần trong lập kế hoạch xạ trị. Kết hợp hình ảnh CLVT và CHT là cần thiết trong lập kế hoạch xạ trị, vì thông tin bổ sung lẫn nhau trong 2 phương thức hình ảnh này giúp xác định chính xác thể tích xạ trị.<sup>11,12</sup>

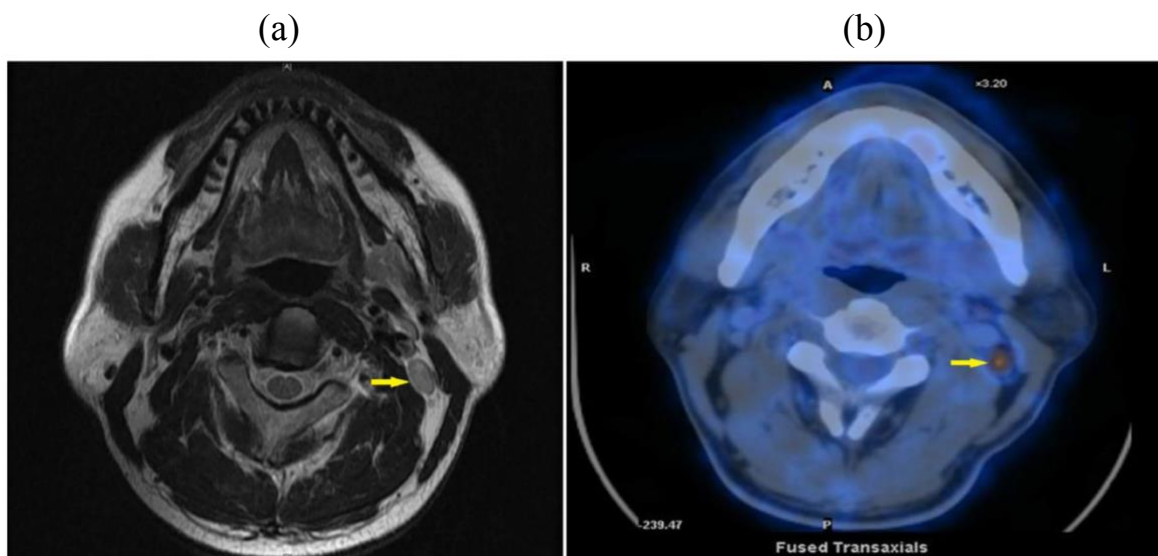
Emami và cộng sự<sup>53</sup> so sánh thể tích xạ trị UTMH được xác định trên hình ảnh CLVT và CHT, đồng thời đánh giá phân bố liều của thể tích điều trị và các cơ quan nguy cấp khi kết hợp hình ảnh CLVT và CHT trong kế hoạch XTĐBL. So với CLVT, thể tích điều trị xác định trên CHT lớn hơn trong 74% trường hợp, hình dạng phức tạp hơn và có thể không bao gồm thể tích điều trị được xác định trên CLVT. Kế hoạch XTĐBL cho thể tích điều trị được xác định khi kết hợp CLVT và CHT giúp cải thiện có ý nghĩa phân bố liều cho PTV và giảm liều cho cơ quan nguy cấp.

#### ***1.3.4. Hình ảnh PET/CT chẩn đoán ung thư vòm mũi họng***

Hình ảnh FDG-PET/CT là phương pháp có giá trị cho chẩn đoán di căn hạch, di căn xa, lập kế hoạch xạ trị, tiên lượng bệnh, đánh giá đáp ứng và theo dõi phát hiện tái phát trong UTMH.<sup>12,54</sup>



*Chẩn đoán giai đoạn T:* Hình ảnh CHT là ưu tiên lựa chọn để đánh giá tổn thương u nguyên phát. Ng và cộng sự<sup>52</sup> so sánh hiệu quả của hình ảnh FDG-PET/CT và CHT trong đánh giá giai đoạn u trong UTVMH. FDG-PET/CT chẩn đoán tăng giai đoạn trong 8-10% trường hợp và giảm giai đoạn trong 17-23% trường hợp. Sự khác nhau giữa FDG-PET/CT và CHT là phát hiện tổn thương xương trong 16% trường hợp, tổn thương nội sọ trong 14% trường hợp và tổn thương khoang cạnh hầu trong 19% trường hợp. Nguyên nhân là do hấp thu FDG kém ở vùng xương nền sọ và xoang hang khi tổn thương u xâm lấn vùng này ở giai đoạn sớm và độ phân giải của PET thấp hơn CHT. Hơn nữa, hấp thu FDG mạnh ở nhu mô não cũng là nguyên nhân gây khó phát hiện tổn thương ở vùng nền sọ và xoang hang. Mặt khác, PET/CT được cho phát hiện quá mức tổn thương vùng cạnh hầu do không phân biệt được chi tiết cấu trúc giải phẫu như MRI hoặc do tán xạ của FDG.



**Hình 1.8.** Hình ảnh cộng hưởng và PET/CT chẩn đoán hạch cổ di căn BN UTVMH được chẩn đoán giai đoạn hạch là N0 trên CHT, nhưng N1 trên PET/CT. (a) Hình ảnh CHT T2W chỉ ra hạch cổ kích thước 7,5mm. (b) Hình ảnh PET/CT chỉ ra hạch tăng chuyển hóa FDG. (Nguồn Hao Peng)<sup>54</sup>

*Chẩn đoán giai đoạn N:* Hình ảnh FDG-PET/CT có độ chính xác cao trong đánh giá hạch cổ di căn của UTVMH, đặc biệt là hạch cổ di căn có kích thước dưới 1cm (xem Hình 1.8).<sup>54</sup> Đánh giá hạch cổ bằng CHT và CLVT chỉ giới hạn ở các thông số như kích thước và mức độ ngấm thuốc, có thể dẫn tới bỏ sót tổn thương di căn hạch kích thước nhỏ. PET/CT có độ nhạy 97-100% và độ đặc hiệu 73-97% trong đánh giá hạch cổ di căn của UTVMH, trong khi đó CHT có độ nhạy 84-92% và độ đặc hiệu 73-97%.<sup>52</sup> Tuy nhiên, PET/CT hạn chế trong chẩn đoán di căn hạch sau hầu với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 88% và 94%, so với 96% và 100% với CHT.<sup>52</sup>

*Chẩn đoán giai đoạn di căn xa:* Hình ảnh PET/CT có độ chính xác cao trong chẩn đoán di căn xa của UTVMH so với chẩn đoán hình ảnh thông thường.<sup>55</sup> PET/CT có độ nhạy cao nhất trong phát hiện tổn thương di căn trung thất (100%), xương (89%), phổi (86%) và gan (50%).<sup>52</sup> Chẩn đoán hình ảnh thông thường khảo sát di căn xa bao gồm XQ phổi, siêu âm, CLVT và xạ hình xương. Các chẩn đoán này có độ nhạy thấp từ 25-67%.<sup>55</sup> Vì vậy, PET/CT có vai trò quan trọng trong đánh giá di căn xa UTVMH, đặc biệt ở giai đoạn tiên triển, để thay đổi chiến lược điều trị.

#### **1.4. Xét nghiệm Epstein-Barr Virus trong chẩn đoán và điều trị ung thư vòm mũi họng**

*Chẩn đoán bệnh và giai đoạn bệnh:* Theo AJCC 2017, nếu hạch cổ di căn ung thư chưa rõ nguyên phát T0 có EBV dương tính, bệnh được chẩn đoán là UTVMH với giai đoạn T1 hoặc TX ở bằng chứng mức III.<sup>56</sup> Xét nghiệm phát hiện EBV trong mẫu mô sinh thiết bao gồm phương pháp lai tại chỗ cho RNA không mã hóa protein (EBER) và hóa mô miễn dịch cho protein màng dạng tiềm ẩn (LMP1).

*Phân tầng nguy cơ cho điều trị:* Năm 2021, Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) và Hội ung thư lâm sàng Trung Quốc (CSCO) đã thống nhất khuyến

cáo UTVMH giai đoạn T2N0M0 theo AJCC 2017 là hóa trị không được chỉ định thường quy, nhưng có thể hóa xạ trị đồng thời nếu có các đặc điểm như thể tích u lớn hoặc nồng độ EBV DNA trong huyết tương cao (mức khuyến cáo: vừa).<sup>11</sup> Kết hợp yếu tố nồng độ EBV DNA với giai đoạn TNM có thể cho phép phân tầng nguy cơ cho nhóm bệnh nhân giai đoạn II và chỉ định hóa chất phù hợp cho dưới nhóm ở giai đoạn bệnh này.<sup>57,58</sup> Tuy nhiên, hướng dẫn điều trị của ASCO và CSCO không đưa ra ngưỡng nồng độ EBV DNA trước điều trị bao nhiêu là cao.<sup>11</sup> Nhiều nghiên cứu đã đưa ra ngưỡng nồng độ EBV DNA trong huyết thanh trước điều trị tiên lượng xấu cho sống thêm từ 500-4000 copies/ml.<sup>57,58</sup> Ở thời điểm hiện tại, xét nghiệm real-time PCR đo nồng độ EBV DNA trong UTVMH vẫn chưa được chuẩn hóa trên toàn thế giới.<sup>59</sup>

*Đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi:* Mặc dù nồng độ EBV DNA chưa góp phần phân tầng chiến lược điều trị, Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Mạng lưới ung thư Quốc gia Mỹ 2021 (NCCN)<sup>60</sup> và Hội ung thư Châu Âu 2021 (ESMO)<sup>12</sup> vẫn khuyến cáo định lượng nồng độ EBV DNA trước điều trị UTVMH. ESMO còn khuyến cáo định lượng nồng độ EBV DNA huyết thanh ở thời điểm sau hóa trị tân bổ trợ, 1-4 tuần sau xạ trị và tối thiểu 1 lần/năm để theo tiên lượng và theo dõi (mức khuyến cáo: B).<sup>12</sup>

### **1.5. Hệ thống xếp loại giai đoạn ung thư vòm mũi họng theo AJCC 2010**

Hiện tại, hệ thống xếp loại giai đoạn AJCC 2017 được sử dụng trong lâm sàng.<sup>3</sup> Tuy nhiên, phiên bản AJCC 2010 đã được sử dụng trong nhiều nghiên cứu trước đó.<sup>46</sup>

#### **U nguyên phát (T)**

TX Không thể đánh giá được u nguyên phát

T0 Không có bằng chứng của u nguyên phát

Tis Ung thư biểu mô tại chỗ

- T1 U giới hạn tại vòm mũi họng hoặc u xâm lấn hầu miệng, hốc mũi nhưng chưa xâm lấn khoang cạnh hầu
- T2 U xâm lấn khoang cạnh hầu
- T3 U xâm lấn các cấu trúc xương và/hoặc các xoang cạnh mũi
- T4 U xâm lấn nội sọ, các dây thần kinh sọ não, hạ họng, hốc mắt, hốc dưới thái dương, khoang cơ nhai

### **Hạch vùng (N)**

- NX Không thể đánh giá được hạch vùng
- N0 Không có di căn hạch vùng
- N1 Một hay nhiều hạch cổ cùng bên đường kính  $\leq 6\text{cm}$ , phía trên hố thượng đòn, và/hoặc hạch sau hầu một hoặc hai bên đường kính  $\leq 6\text{cm}$
- N2 Hạch cổ 2 bên đường kính  $\leq 6\text{cm}$  phía trên hố thượng đòn
- N3a Hạch có đường kính  $> 6\text{cm}$
- N3b Hạch trong hố thượng đòn

### **Di căn xa (M)**

- M0 Không có di căn xa
- M1 Di căn xa

### **Xếp loại giai đoạn bệnh**

Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn II	T1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
Giai đoạn III	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	M0
Giai đoạn IVA	T4	N0-2	M0
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N3	M0
Giai đoạn IVC	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

## 1.6. Giải phẫu bệnh ung thư vòm mũi họng

Phân loại ung thư biểu mô vòm mũi họng của WHO năm 2017 được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu bao gồm 3 loại sau.<sup>61</sup>

- Ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa
- Ung thư biểu mô không sừng hóa, với 2 dưới nhóm là biệt hóa và không biệt hóa
- Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy

Ung thư biểu mô không sừng hóa chiếm từ 75% ở Mỹ tới 99% ở Hong Kong, trong đó thể không biệt hóa chiếm tới khoảng 92% các trường hợp. Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy chỉ chiếm khoảng dưới 0,2%. Về đại thể, khối u thường xuất hiện dưới dạng thể lồi có hoặc không kèm theo loét ở bề mặt niêm mạc vòm mũi họng. Thể thâm nhiễm bề mặt ít gặp hơn với tổn thương phát triển dưới niêm mạc. Một số trường hợp không thể quan sát được tổn thương đại thể dưới nội soi. Về vi thể, ung thư biểu mô không sừng hóa loại không biệt hóa thường thấy các tế bào kích thước lớn sắp xếp theo dạng hợp bào, giới hạn tế bào không rõ, nhân tròn hoặc bầu dục, kích thước nhân lớn. So với loại không biệt hóa, loại biệt hóa có các tế bào sắp xếp kiểu lát tầng, giới hạn rõ, kích tế bào nhỏ hơn và tỉ lệ nhân-bào tương thấp hơn. Ung thư biểu mô không sừng hóa có liên quan đến nhiễm EBV trong 100% các trường hợp không phân biệt vùng địa lý hoặc chủng tộc.<sup>39</sup>

## 1.7. Điều trị ung thư vòm mũi họng

Điều trị UTVMH đã có nhiều bước phát triển trong 2 thập kỷ qua, nhờ những tiến bộ trong kỹ thuật xạ trị, chẩn đoán hình ảnh và bằng chứng từ nhiều thử nghiệm lâm sàng.<sup>62</sup> Xạ trị vẫn là phương pháp điều trị chính và xạ trị điều biến liều được khuyến cáo ưu tiên trong điều trị UTVMH. Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin có hóa chất tân bổ trợ hoặc hóa chất bổ trợ là phác đồ tiêu chuẩn điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển.<sup>11,12,60</sup>

Năm 2021, Hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO đã thống nhất khuyến cáo điều trị UTVMH giai đoạn II-IVA theo AJCC 2017 chia thành 4 dưới nhóm trên cơ sở phân tầng nguy cơ theo TNM, trong đó nhóm T2N0M0 có kết hợp với các yếu tố tiên lượng như thể tích khối u hoặc nồng độ EBV DNA huyết thanh.<sup>11</sup> Hướng dẫn thực hành lâm sàng của ESMO 2021 cũng khuyến cáo điều trị UTVMH giai đoạn II-IVA chia thành 8 dưới nhóm trên cơ sở xếp loại TNM.<sup>12</sup>

### ***1.7.1. Xạ trị điều biến liều***

#### **1.7.1.1. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều**

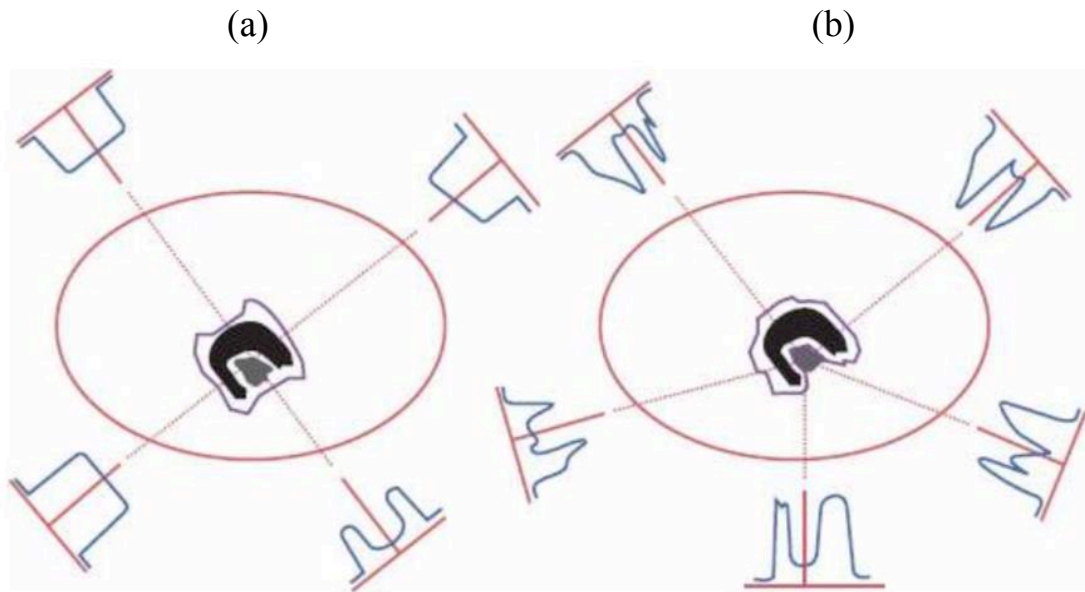
Sự phát triển của kỹ thuật xạ trị được xem xét trên hai phương diện là hệ thống tạo ra phân bố liều cho thể tích điều trị của máy xạ trị (delivery) và hệ thống lập kế hoạch điều trị (planning).<sup>63</sup> Xạ trị 2D trên máy Co<sup>60</sup> và máy gia tốc thẳng sử dụng hệ thống lập kế hoạch 2D với mô hình tính toán đơn giản. Xạ trị 3 chiều theo hình dạng khối u (3D-CRT) thực hiện trên cơ sở của hệ thống lập kế hoạch xạ trị 3D sử dụng hình ảnh CLVT mô phỏng và máy gia tốc hiện đại với bộ chuẩn trực đa lá (MLC) dễ dàng tạo ra hình dạng trường chiếu phức tạp.

Cuối thế kỷ 20, nhiều tiến bộ về mặt công nghệ trong xạ trị, chẩn đoán hình ảnh và khoa học máy tính làm thay đổi lớn trong thực hành xạ trị, tạo ra nhiều kết quả có ý nghĩa trong điều trị ung thư. Nền tảng cơ bản cho sự ra đời của kỹ thuật XTĐBL là sự phát triển của hệ thống lập kế hoạch xạ trị 3D và hệ thống tạo điều biến cường độ chùm tia có thể tạo ra phân bố liều hình dạng lõm, dưới điều khiển của máy tính trên máy gia tốc hiện đại.<sup>63</sup> Khái niệm XTĐBL sử dụng bộ chuẩn trực đa lá được giới thiệu đầu tiên bởi Shinji Takahashi vào năm 1965.<sup>64</sup> Giữa thập niên 90, nhiều phương pháp với các cơ chế khác nhau trong tạo dòng photon không đồng nhất đã được phát triển để thực hiện XTĐBL. Năm 1993, Mackie và cộng sự<sup>65</sup> đã giới thiệu XTĐBL theo phương

pháp cắt lớp (tomotherapy) sử dụng bộ chuẩn trực đa lá kích thước nhỏ hoạt động theo cơ chế nhị phân (MIMiC collimator), tương tự như cơ chế của chụp cắt lớp điện toán. Năm 1996, XTĐBL sử dụng bộ chuẩn trực đa lá theo cơ chế động hoặc tĩnh lần đầu tiên được áp dụng trong lâm sàng tại Trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering - Mỹ và kỹ thuật này nhanh chóng được sử dụng rộng rãi trên máy gia tốc thẳng hiện đại.

XTĐBL là một dạng của xạ trị 3D-CRT trong đó *phương pháp tối ưu hóa bằng máy tính (lập kế hoạch ngược)* được sử dụng để tính toán các phân bố dòng photon không đồng nhất nhằm đạt được phân bố liều xác định cho các thể tích xạ trị.<sup>66</sup> Sau đó, phân bố liều này được hiện thực hóa bằng hệ thống đặc biệt theo các phương pháp khác nhau trên máy xạ trị. Về mặt vật lý, XTĐBL tạo ra cường độ dòng photon không đồng nhất cao trong mỗi trường chiếu, trong khi xạ trị quy ước bao gồm cả 3D-CRT tạo ra phân bố dòng photon đồng nhất hoặc thay đổi đơn giản khi sử dụng nêm, thiết bị bù mô, thiết bị che chắn trong mỗi trường chiếu (xem Hình 1.9).<sup>63</sup> So với xạ trị quy ước bao gồm 3D-CRT, XTĐBL có nhiều ưu điểm<sup>66</sup>:

- Ưu điểm lớn nhất của XTĐBL là khả năng tạo ra phân bố liều theo hình dạng khối u tốt hơn, đặc biệt là đường đồng liều hình dạng lõm. Ví dụ, ung thư vùng đầu mặt cổ thường đòi hỏi các thể tích điều trị hình dạng lõm để bảo vệ các cơ quan quan trọng xung quanh như thân não, tủy sống. Phân bố liều vào các thể tích điều trị này dễ dàng thực hiện bằng XTĐBL, nhưng khó thực hiện bằng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT (xem Hình 1.9). Nghiên cứu so sánh phân bố liều xạ trị giữa XTĐBL và kỹ thuật 3D-CRT cho thấy XTĐBL tạo ra phân bố liều tốt hơn cho thể tích điều trị, đồng thời giảm liều xạ trị cho các cơ quan lành như tủy sống, xương hàm, thùy thái dương, tuyến nước bọt mang tai, giao thoa thị giác và thân não.<sup>13</sup> Vì vậy, XTĐBL có thể cải thiện kiểm soát khối u, đồng thời giảm độc tính lên mô lành.



**Hình 1.9. Hình ảnh so sánh xạ trị 3D-CRT với xạ trị điều biến liều**

Thể tích lập kế hoạch xạ trị PTV (màu đen), thể tích cơ quan nguy cấp PRV (màu xám), đường xung quanh PTV là đường đồng liều 100% liều chỉ định.

**(a)** Xạ trị 3D-CRT tạo ra đường đồng liều bằng cách thay đổi hình dạng của MLC và sử dụng nêm, thiết bị bù mô, thiết bị che chắn đường giữa cho PRV. Để bảo đảm đủ liều cho PTV, xạ trị 3D-CRT khó có thể tạo đường đồng liều hình dạng lõm để giảm liều có ý nghĩa cho PRV. **(b)** XTĐBL có cường độ dòng photon không đồng nhất cao trong mỗi trường chiếu, tạo ra đường đồng liều hình dạng lõm để đảm bảo đủ liều cho PTV, đồng thời giảm liều có ý nghĩa cho PRV. (Nguồn ICRU Report 83)<sup>63</sup>

- Thứ hai, XTĐBL hiệu quả hơn xạ trị 3D quy ước xét trên khía cạnh lập kế hoạch điều trị và điều trị, mặc dù tính hiệu quả trên khía cạnh này còn thấp. Quá trình lập kế hoạch điều trị tương đối không nhạy với sự thay đổi các thông số lập kế hoạch như hướng chùm tia. Không cần sử dụng bất kỳ thiết bị định dạng trường chiếu nào khác ngoài bộ chuẩn trực đa lá MLC. Hơn nữa, kế hoạch nâng liều được thực hiện trong một kế hoạch duy nhất cho phép nâng liều đồng thời trong mỗi phân liều hàng ngày. Điều trị theo kế hoạch nâng liều đồng thời



mang lại lợi ích về sinh học phóng xạ vì giảm liều trên mỗi phân liều cho mô lành trong khi nâng liều trên mỗi phân liều cho thể tích điều trị. Liều cao hơn trong mỗi phân liều cho phép giảm số phân liều, do đó có thể giảm chi phí và thời gian điều trị.

Tuy nhiên, XTĐBL cũng có nhiều hạn chế, rủi ro xét trên khía cạnh lâm sàng, vật lý và sinh học phóng xạ<sup>66</sup>:

- Yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng tới kết quả XTĐBL là những giới hạn hiện nay trong chẩn đoán hình ảnh nhằm xác định phạm vi thật sự của khối u, các tổn thương vi di căn. Vì khả năng tạo phân bố liều theo hình dạng khối u cao hơn nhiều so với xạ trị quy ước, nếu xác định sai thể tích điều trị sẽ bỏ sót tổn thương ung thư, dẫn đến tái phát bệnh do không đủ liều. Thể tích mô lành bị chiếu xạ lớn hơn trong XTĐBL so với xạ trị quy ước, mặc dù ở liều thấp. Hơn nữa, kế hoạch xạ trị nâng liều đồng thời với phân liều lớn 2Gy có thể tăng nguy cơ tổn thương cho các mô lành nằm trong thể tích điều trị cho thể tích khối u thô (GTV).

- Nhiều phân bố liều hoặc liều-thể tích không phải bao giờ cũng thực hiện được. Mặc dù kế hoạch XTĐBL được tối ưu hóa bằng quá trình lập kế hoạch ngược, kế hoạch xạ trị tối ưu nhất là khó đạt được do giới hạn về thuật toán, tốc độ của máy tính. Nhiều loại thay đổi trong suốt quá trình xạ trị có thể ảnh hưởng tới khả năng áp dụng và tính hiệu quả của XTĐBL như vị trí của các thể tích điều trị giữa các phân liều; biến dạng, chuyển động hoặc thay đổi về giải phẫu; các thay đổi về tính chất sinh lý, sinh học phóng xạ của khối u và mô lành. Ngoài ra, còn có các hạn chế khác trong mô hình tính toán liều xạ, trong các thiết bị kiểm chuẩn liều và sự rò rỉ, sự tán xạ của bộ chuẩn trực đa lá.

Năm 2010, Ủy ban quốc tế về đo lường và đơn vị bức xạ (ICRU Report 83) phân loại XTĐBL thành 7 phương pháp.<sup>63</sup> Trên máy gia tốc thẳng, bộ chuẩn trực đa lá được điều khiển bởi máy tính là thiết bị phổ biến nhất để thực hiện

điều biến cường độ chùm tia. XTĐBL sử dụng bộ chuẩn trực đa lá được phân loại thành ba nhóm: góc gantry cố định, chùm tia hình quạt quay (tomotherapy), chùm tia hình nón quay (IMAT, VMAT).

XTĐBL đã tạo ra nhiều thay đổi trong thực hành xạ trị ung thư, nâng cao khả năng kiểm soát khối u, đồng thời giảm tỉ lệ biến chứng cho mô lành. Để thực hiện được kỹ thuật này đòi hỏi một đội ngũ bác sỹ, kỹ sư vật lý và kỹ thuật viên xạ trị được đào tạo bài bản và trang thiết bị đồng bộ.

### ***1.7.1.2. Xạ trị điều biến liều ung thư vòm mũi họng***

Ung thư biểu mô vòm mũi họng rất nhạy cảm với bức xạ ion hóa; xạ trị là phương pháp điều trị chính cho bệnh ở giai đoạn chưa di căn xa. Hiện nay, xạ trị đơn thuần là phương pháp triệt căn cho giai đoạn sớm T1N0M0 và hóa xạ trị kết hợp là phác đồ tiêu chuẩn điều trị UTVMH giai đoạn tiến triển.<sup>11,12,60,67</sup> Qua thời gian, các kỹ thuật xạ trị đã phát triển từ xạ trị 2D tới 3D-CRT và sau đó là XTĐBL. Xạ trị điều biến liều hiện được khuyến cáo ưu tiên trong điều trị UTVMH với bằng chứng lâm sàng ở mức cao.<sup>11,12,60</sup> Năm 2021, Hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO khuyến cáo XTĐBL nên được sử dụng để điều trị tất cả bệnh nhân UTVMH giai đoạn chưa di căn xa. Nếu không có XTĐBL, bệnh nhân nên được chuyển tới các trung tâm có XTĐBL bất cứ khi nào có thể (mức bằng chứng: cao).<sup>11</sup>

So với xạ trị 2D và 3D-CRT, XTĐBL tạo ra phân bố liều theo hình dạng khối u tốt hơn, đồng thời giảm liều có ý nghĩa cho các cơ quan lành. Vì vậy, XTĐBL có thể cải thiện kiểm soát khối u, đồng thời giảm độc tính lên mô lành xung quanh. Lợi ích làm giảm độc tính muộn của XTĐBL như hoại tử thùy thái dương, khô miệng, khí hàm và nuốt khó đã được chứng minh trong 3 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên<sup>17,68,69</sup> và nhiều phân tích tổng hợp.<sup>22,70,71</sup> Kết quả từ 2 nghiên cứu, mặc dù với cỡ mẫu nhỏ, đã xác nhận XTĐBL cải thiện có ý nghĩa chất lượng cuộc sống và khô miệng ở bệnh nhân UTVMH giai đoạn

sớm so với xạ trị 2D hoặc 3D-CRT.<sup>68,69</sup> Kết quả của thử nghiệm lâm sàng đối chứng thứ ba trên 616 bệnh nhân UTMH giai đoạn I-IVB chỉ ra XTĐBL cải thiện sống thêm không tái phát tại vùng, đặc biệt ở giai đoạn tiên triển, với tỷ lệ độc tính thấp so với xạ trị 2D.<sup>17</sup> Au và cộng sự<sup>23</sup> báo cáo tỷ lệ 5,1% liệt dây thần kinh sọ não, 7,1% giảm thính lực nặng, 3% nuốt khó cần nuôi dưỡng qua xông và 0,9% hoại tử thùy thái dương trên 3328 bệnh nhân UTMH được XTĐBL với thời gian theo dõi 80 tháng. Một thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên<sup>17</sup> và các phân tích tổng hợp<sup>22,70,71</sup> cũng chỉ ra XTĐBL giúp tăng kiểm soát tại chỗ-tại vùng và sống thêm. XTĐBL góp phần làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ-tại vùng 5 năm xuống còn 7,4% ở các bệnh nhân UTMH mới được chẩn đoán và chưa di căn xa.<sup>19</sup> Phân tích tổng hợp trên 3570 bệnh nhân, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao hơn gần gấp đôi (OR = 1,94; 95% CI 1,53-2,46) và tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn 1,5 lần (OR = 1,51; 95% CI 1,23-1,87) trong các bệnh nhân được XTĐBL so với xạ trị 2D hoặc 3D-CRT, đồng thời giảm có ý nghĩa động tính muộn như hoại tử thùy thái dương, khô miệng và khít hàm.<sup>22</sup>

*Hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều cho UTMH giai đoạn tiên triển (xem Bảng 1.1):* Nghiên cứu đầu tiên báo cáo kết quả XTĐBL trên 67 BN UTMH trong đó 70% ở giai đoạn III-IVB, tỷ lệ ước tính 4 năm sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng và sống thêm không di căn xa tương ứng là 98% và 66%.<sup>20</sup> Thử nghiệm lâm sàng RTOG 0225 pha 2 trên 68 BN UTMH trong đó 59% ở giai đoạn III-IVB, có tỷ lệ hoàn thành phác đồ cao với 90% BN hoàn thành kế hoạch XTĐBL và 88% hoàn thành 3 đợt hóa trị đồng thời.<sup>21</sup> Tỷ lệ sống thêm 2 năm không tiến triển tại chỗ, tại vùng và tại chỗ-tại vùng tương ứng là 92,6%, 90,% và 89,3%. Tại thời điểm 1 năm sau điều trị, 13,5% BN có khô miệng độ 2, chỉ có 2 BN khô miệng độ 3 và không có khô miệng độ 4. Nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm ở Trung Quốc sử dụng XTĐBL điều trị 300 BN UTMH trong đó 249 BN ở giai đoạn III-IVB cũng

cho kết quả kiểm soát tại chỗ-tại vùng cao.<sup>72</sup> Hóa xạ trị đồng thời với 2 chu kỳ Cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần và không có hóa trị bổ trợ ở 249 BN giai đoạn III-IVB. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại vùng, tại chỗ và không di căn xa 4 năm tương ứng là 94%, 95% và 85%.<sup>72</sup> Với 249 BN giai đoạn III-IVB, tỷ lệ ước tính 5 năm sống thêm không tiến triển tại chỗ, tại vùng và không di căn xa tương ứng là 87%, 88% và 78%.<sup>73</sup> Tại thời điểm 24 tháng sau điều trị, tỷ lệ khô miệng độ 2 là 13,2% và không có khô miệng độ 3, 4. Di căn xa là thất bại chủ yếu của nghiên cứu. So với giai đoạn hạch N0-1, giai đoạn hạch N2-3 có nguy cơ tái phát tại vùng cao hơn 12 lần, nguy cơ di căn xa cao hơn 3 lần và nguy cơ tử vong cao hơn 2 lần. Các tác giả khuyến cáo nên hóa trị tân bổ trợ hoặc bổ trợ ở nhóm BN có hạch N2-3.<sup>73</sup>

*Chỉ định liều, xác định các thể tích xạ trị và lập kế hoạch xạ trị:* Liều 70 Gy trong 33-35 phân liều (2-2,12 Gy cho 1 phân liều), 1 phân liều/ngày, 5 ngày/tuần được khuyến cáo chỉ định cho u nguyên phát và hạch di căn (mức bằng chứng: cao).<sup>11,12,60</sup> Kế hoạch nâng liều tuần tự hoặc kế hoạch nâng liều đồng thời có hiệu quả giống nhau.<sup>74</sup> Kế hoạch xạ trị nên được điều chỉnh theo đáp ứng của khối u trong suốt liệu trình xạ trị.<sup>11</sup> Hiện tại, XTĐBL trong UTMH có 3 hướng dẫn thực hành quốc tế về xác định thể tích CTV,<sup>75</sup> thể tích cơ quan nguy cấp OAR<sup>76</sup> và lập kế hoạch xạ trị.<sup>77</sup> Thể tích u nguyên phát và hạch di căn (GTV) phải được xác định cẩn thận và lồng ghép hình ảnh CHT với CLVT mô phỏng là bắt buộc, đặc biệt để xác định các tổn thương xương nền sọ và xâm lấn thần kinh.<sup>11</sup> Với hóa trị tân bổ trợ, hình ảnh CHT trước điều trị nên lồng ghép với CLVT mô phỏng để xác định thể tích GTV.<sup>11</sup>

*Tại Việt Nam,* XTĐBL sử dụng hệ thống các ngầm chuyển động độc lập đã được áp dụng tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K từ năm 2008. Từ 11/2013, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, XTĐBL sử dụng bộ chuẩn trực đa lá đã được áp dụng thường quy trong điều trị UTMH và bước đầu cho

kết quả đáng khích lệ.<sup>28</sup> Hiện nay, hầu hết các cơ sở điều trị ung thư trong nước đã triển khai kỹ thuật XTĐBL thường quy. Một số nghiên cứu đã báo cáo kết quả bước đầu xạ trị điều biến liều trong ung thư vòm mũi họng.<sup>78</sup>

*Bảng 1.1. Các nghiên cứu xạ trị điều biến liều có kết hợp hóa trị trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển*

Nghiên cứu	Số BN	Thời gian ước tính ST (năm)	ST không tái phát tại chỗ-tại vùng (%)	ST không di căn xa (%)
Lee <sup>20</sup>	67	4	98	66
Kam <sup>79</sup>	63	3	98	79
Kwong <sup>80</sup>	50	2	95,7	94,2
Wolden <sup>81</sup>	74	3	91	78
Lin <sup>82</sup>	323	3	95	90
Tham	195	3	89,6	89,2
Lee <sup>21</sup>	68	2	89,3	84,7
Ng <sup>83</sup>	193	2	95	90
Lai <sup>15</sup>	512	5	92,7	84,0
Xiao <sup>16</sup>	81	5	94,9	-
Peng <sup>17</sup>	306	5	90,5	-
Wang <sup>72</sup>	300	4	94	85
Wang <sup>84</sup>	138	3	93,9	79,5
Wu <sup>73</sup>	249	5	86,8	78,0
Moon <sup>18</sup>	497	5	87,7	79,5
Mao <sup>19</sup>	749	5	94,6	82,6
Au <sup>23</sup>	3328	8	85,8	81,5

### **1.7.2. Hóa trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển**

Hiện nay, chiến lược điều trị UTVMH giai đoạn tiến triển được cá thể hóa sâu hơn dựa trên chứng cứ lâm sàng có được từ năm 1990 đến 2020. Năm 2021, trên cơ sở của 42 phân tích tổng hợp và 66 nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên, hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO đã thống nhất khuyến cáo điều trị UTVMH giai đoạn II-IVA theo AJCC 2017 chia thành 4 dưới nhóm trên cơ sở phân tầng nguy cơ theo TNM, trong đó nhóm T2N0M0 có kết hợp với các yếu tố tiên lượng như thể tích khối u hoặc nồng độ EBV DNA huyết thanh.<sup>11</sup> Hướng dẫn thực hành lâm sàng của ESMO 2021 cũng khuyến cáo điều trị UTVMH giai đoạn II-IVA chia thành 8 dưới nhóm trên cơ sở xếp loại TNM.<sup>12</sup>

*Giai đoạn II theo AJCC 2017:* ASCO và CSCO chia thành 2 dưới nhóm là T2N0 và T1-2N1.

- Với T2N0, hóa trị không được khuyến cáo chỉ định, nhưng có thể kết hợp để hóa xạ trị đồng thời nếu thể tích u lớn hoặc nồng độ EBV DNA huyết thanh cao (mức khuyến cáo: vừa).<sup>11</sup> Kết hợp yếu tố nồng độ EBV DNA với giai đoạn TNM có thể cho phép phân tầng nguy cơ cho nhóm bệnh nhân giai đoạn II và chỉ định hóa chất phù hợp cho dưới nhóm bệnh nhân này.<sup>57,58</sup> Tuy nhiên, hướng dẫn điều trị của ASCO và CSCO không đưa ra ngưỡng nồng độ EBV DNA trước điều trị bao nhiêu là cao, cũng như thể tích u bao nhiêu là lớn.<sup>11</sup> Nhiều nghiên cứu đã đưa ra ngưỡng nồng độ EBV DNA trong huyết thanh trước điều trị tiên lượng xấu cho sống thêm từ 500-4000 copies/ml.<sup>57,58</sup> Một nghiên cứu gần đây trên 385 bệnh nhân UTVMH giai đoạn II được XTĐBL chỉ ra nhóm nguy cơ cao (EBV DNA > 0 copy/mL và tổng thể tích u  $\geq$  30 cm<sup>3</sup>) có kết quả sống thêm xấu hơn các nhóm khác.<sup>85</sup>

- Với T1-2N1, hóa xạ trị đồng thời có thể được chỉ định, đặc biệt là bệnh nhân T2N1 (mức khuyến cáo: vừa).<sup>11</sup>

Bằng chứng cho điều trị giai đoạn II trên cơ sở của 1 nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên<sup>86</sup> sử dụng xạ trị 2D và 3 phân tích tổng hợp chủ yếu gồm các nghiên cứu hồi cứu về XTĐBL.<sup>87-89</sup> Li và cộng sự<sup>86</sup> báo cáo tỷ lệ ước tính 10 năm ST không tiến triển, ST toàn bộ và ST không di căn xa cao hơn ở nhóm hóa xạ trị đồng thời so với nhóm xạ trị đơn thuần, nhưng lợi ích của hóa xạ trị chủ yếu đạt được ở dưới nhóm T2N1. Tuy nhiên, không có thử nghiệm pha 3 ngẫu nhiên sử dụng XTĐBL cho UTMH giai đoạn II. XTĐBL đơn thuần có hiệu quả tương đương với hóa xạ trị được chỉ ra trong 3 phân tích tổng hợp.<sup>87-89</sup> Thử nghiệm pha 2 cho UTMH giai đoạn II chỉ ra kết quả ST toàn bộ và ST không tiến triển 5 năm không cao hơn ở nhóm hóa xạ trị đồng thời so với XTĐBL đơn thuần.<sup>90</sup>

*Giai đoạn III-IVA theo AJCC 2017:* ASCO và CSCO chia thành 2 dưới nhóm là T3N0 và giai đoạn III-IVA ngoại trừ T3N0 (N2-3, T3-4N1, T4N0).<sup>11</sup>

- Với T3N0, hóa xạ trị đồng thời nên được chỉ định, hóa trị bổ trợ hoặc tân bổ trợ có thể chỉ định (mức khuyến cáo: vừa). Bệnh nhân T3N0 có tiên lượng tốt hơn các dưới nhóm khác trong giai đoạn III-IVA,<sup>57</sup> và bị loại ra trong hầu hết các nghiên cứu về hóa trị bổ trợ và tân bổ trợ.

- Với giai đoạn III-IVA ngoại trừ T3N0, hóa trị tân bổ trợ nên được chỉ định trước hóa xạ trị đồng thời (mức khuyến cáo: mạnh). Nếu bệnh nhân không được hóa trị tân bổ trợ, hóa trị bổ trợ sau hóa xạ trị đồng thời nên được chỉ định (mức khuyến cáo: vừa). Hiện tại, thiếu các thử nghiệm đối đầu so sánh hóa trị tân bổ trợ với hóa trị bổ trợ trong phối hợp với hóa xạ trị đồng thời ở UTMH giai đoạn III-IVA, do đó phương pháp nào tốt hơn vẫn chưa thể khẳng định.<sup>11</sup>

*Hóa xạ trị đồng thời là tiêu chuẩn cho UTMH giai đoạn III-IVA:* Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên INT 0099 đã thiết lập hóa xạ trị đồng thời là điều trị tiêu chuẩn cho UTMH giai đoạn III-IVA, với các kết quả sống thêm cao hơn ở nhóm hóa xạ trị đồng thời có hóa chất bổ trợ so với xạ trị đơn

thuần.<sup>4</sup> Các nghiên cứu sau đó từ vùng dịch tễ đã xác nhận lợi ích sống thêm của hóa xạ trị có hoặc không hóa trị hỗ trợ so với xạ trị đơn thuần trong UTMH giai đoạn tiến triển.<sup>5,91</sup> Phân tích tổng hợp từ 19 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên đã chỉ ra lợi ích của hóa trị thêm vào xạ trị trong hóa xạ trị đồng thời có hoặc không hóa trị hỗ trợ.<sup>6</sup> Ngược lại, nếu không hóa xạ trị đồng thời, hóa trị hỗ trợ hoặc tân hỗ trợ phối hợp với xạ trị không cung cấp lợi ích sống thêm có ý nghĩa so với xạ trị đơn thuần.<sup>6</sup> Vì vậy, hóa xạ trị đồng thời được xem là xương sống cho điều trị UTMH giai đoạn tiến triển.

*Hóa trị hỗ trợ:* Trong kỷ nguyên của XTĐBL, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ-tại vùng 8 năm đã đạt ở mức cao trên 85%,<sup>23</sup> do đó lợi ích của hóa trị hỗ trợ sau hóa xạ trị đồng thời đã trở thành vấn đề tranh luận. Nghiên cứu pha 3 đối chứng ngẫu nhiên chỉ ra không có sự khác biệt trong tất cả kết quả sống thêm trong nhóm bệnh nhân hóa xạ trị đồng thời đơn thuần so với hóa xạ trị đồng thời có hóa trị hỗ trợ.<sup>24</sup> Tỷ lệ ước tính 5 năm ST toàn bộ là 80% so với 83% ( $P = 0,35$ ), ST không tiến triển là 71% so với 75% ( $P = 0,72$ ).<sup>92</sup> Trong một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên pha 3 khác,<sup>93</sup> 104 bệnh nhân UTMH có EBV DNA huyết thanh dương tính sau xạ trị được hóa trị hỗ trợ 6 chu kỳ gemcitabine và cisplatin hoặc theo dõi. Tỷ lệ ước tính 5 năm ST toàn bộ và ST không tiến triển không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Nhiều phân tích tổng hợp chỉ ra không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cho kết quả sống thêm khi hóa trị hỗ trợ thêm vào hóa xạ trị đồng thời, mặc dù có xu hướng ảnh hưởng tốt hơn đến các kết quả sống thêm.<sup>94-96</sup> Tỷ lệ hoàn thành hóa trị hỗ trợ sau hóa xạ trị đồng thời tương đối thấp với 50-76%,<sup>5,24,93,97-99</sup> được cho là nguyên nhân cho sự thiếu hiệu quả của hóa trị hỗ trợ trong các nghiên cứu. Tuy nhiên, hóa trị hỗ trợ hiện vẫn đóng vai trò quan trọng cho bệnh nhân nguy cơ cao trong chiến lược phân tầng nguy cơ, cũng như các bệnh nhân không hoàn thành đủ liều hóa chất sau hóa trị tân hỗ trợ kết hợp hóa xạ trị đồng thời.<sup>100</sup>



*Hóa trị tân bổ trợ:* So với hóa trị bổ trợ, hóa trị tân bổ trợ có nhiều ưu điểm như làm giảm nhẹ triệu chứng nhanh, khả năng hoàn thành phác đồ cao hơn, tiêu diệt tổn thương vi di căn sớm và giảm thể tích u để bảo vệ cơ quan lành khi xạ trị.<sup>67</sup> Trong những năm gần đây, hóa trị tân bổ trợ có 3 nhóm thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên ở vùng dịch tể tương ứng với 3 phác đồ docetaxel, cisplatin và 5-fluorouracil (TPF)<sup>101,102</sup>; cisplatin và 5-fluorouracil (PF)<sup>8,103</sup>; gemcitabine và cisplatin (GP).<sup>9</sup> Tất cả các nghiên cứu này chỉ ra kết quả ST toàn bộ, ST không tiến triển và ST không di căn xa cao hơn ở nhóm hóa trị tân bổ trợ có hóa xạ trị đồng thời so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần, trong khi đó ST không tái phát tại chỗ-tại vùng chỉ cải thiện ở phác TPF.<sup>101,102</sup> Các phân tích tổng hợp gần đây cũng xác nhận nhóm hóa trị tân bổ trợ có hóa xạ trị đồng thời tốt hơn ở tất cả các kết quả sống thêm khi so với nhóm hóa xạ trị đồng thời đơn thuần,<sup>25-27</sup> và hóa trị tân bổ trợ làm giảm di căn xa khoảng 7%.<sup>25</sup>

*Bằng chứng so sánh hóa trị tân bổ trợ với hóa trị bổ trợ:* Hiện tại, thiếu các thử nghiệm đối đầu so sánh hóa trị tân bổ trợ với hóa trị bổ trợ trong phối hợp với hóa xạ trị đồng thời ở UTMH giai đoạn III-IVA, do đó phương pháp nào tốt hơn vẫn chưa thể khẳng định.<sup>11,60</sup> Tuy nhiên, hóa trị tân bổ trợ đang là xu hướng trong điều trị tại vùng dịch tể vì hóa trị tân bổ trợ dường như tốt hóa trị bổ trợ trong giảm tỷ lệ di căn xa trong 2 phân tích tổng hợp mà không làm tăng độc tính.<sup>7,96</sup>

*Phác đồ hóa chất cho hóa xạ trị đồng thời:* ASCO và CSCO<sup>11</sup> khuyến cáo xạ trị đồng thời với cisplatin liều 40 mg/m<sup>2</sup> hàng tuần trong 7 tuần, hoặc 80-100 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần, nếu bệnh nhân không chống chỉ định với cisplatin (mức khuyến cáo: mạnh). Liều cisplatin tích lũy ít nhất 200mg/m<sup>2</sup> (mức khuyến cáo: vừa). Nếu bệnh nhân chống chỉ định với cisplatin, nedaplatin (100 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần) hoặc carboplatin (AUC 5-6 mỗi 3 tuần) hoặc oxaliplatin (70 mg/m<sup>2</sup> hàng tuần) có thể được chỉ định để hóa xạ trị đồng thời (mức khuyến cáo: vừa).

*Phác đồ hóa chất cho hóa trị tân bổ trợ:* ASCO và CSCO<sup>11</sup> khuyến cáo phác đồ có platinum bao gồm GP (gemcitabine: 1000 mg/m<sup>2</sup> ngày 1, ngày 8; cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ngày 1) hoặc TPF (docetaxel 60-75 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; cisplatin 60-75 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; 5-fluorouracil 600-750 mg/m<sup>2</sup>/ngày, truyền liên tục ngày 1-5) hoặc PF (cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; 5-fluorouracil 800-1000 mg/m<sup>2</sup>/ngày, truyền liên tục ngày 1-5) hoặc PX (cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup>/ngày, ngày 1-14) hoặc TP (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> ngày 1) (mức khuyến cáo: mạnh). Hóa trị tân bổ trợ nên được chỉ định mỗi 3 tuần cho tổng 3 chu kỳ, hoặc ít nhất 2 chu kỳ. Hóa xạ trị đồng thời nên bắt đầu trong khoảng ngày thứ 21-28 tính từ ngày đầu tiên của chu kỳ hóa trị tân bổ trợ cuối cùng.

*Phác đồ hóa chất cho hóa trị bổ trợ:* ASCO và CSCO<sup>11</sup> khuyến cáo phác đồ PF (cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ngày 1 hoặc cisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/ngày, ngày 1-5; 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/ngày, truyền liên tục ngày 1-4 hoặc 5-fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/ngày, truyền liên tục ngày 1-5) chỉ định 3 chu kỳ mỗi 4 tuần (mức khuyến cáo: mạnh). Nếu bệnh nhân chống chỉ định với platinum, điều trị phác đồ thay thế nên được thực hiện trong các thử nghiệm lâm sàng (mức khuyến cáo: mạnh).

Ở Việt Nam, trong khoảng 10 năm gần đây có nhiều nghiên cứu về hóa xạ trị sử dụng kỹ thuật 2D, 3D-CRT cho UTVMH giai đoạn tiến triển. Theo Lê Chính Đại,<sup>104</sup> điều trị phối hợp hóa xạ trị đồng thời cho bệnh nhân giai đoạn III-IV (M0) có tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 36 tháng ở giai đoạn III là 80% trong khi giai đoạn IV là 60% (p=0,001). Theo Bùi Vinh Quang,<sup>105</sup> hóa xạ trị đồng thời có hóa chất bổ trợ tương tự nghiên cứu INT-0099 sử dụng kỹ thuật 3-CRT cho UTVMH giai đoạn III-IVB cho tỷ lệ sống thêm không bệnh 3, 4 năm tương ứng là 81,3% và 65,2%, sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm tương ứng là 85,1% và 72,2%. Nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> trên 121 bệnh

nhân UTMVH giai đoạn tiến xa được hóa xạ trị đồng thời với Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> hàng tuần trong 6 tuần cho tỷ lệ ước tính 3 năm ST toàn bộ, ST không bệnh, ST không di căn xa và ST không tái phát tại chỗ-tại vùng là 80,6%, 76,2%, 85,6% và 84,3%. Năm 2018, Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> báo cáo kết quả hóa trị tân bổ theo sau là hóa xạ trị đồng thời trên 97 bệnh nhân UTMVH giai đoạn N2-3M0. Tỷ lệ ước tính 3 năm ST toàn bộ và ST không bệnh tương ứng là 84,6% và 82,4%. Trong một số nghiên cứu các tác giả không cung cấp tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm không di căn xa.

*Bảng 1.2. Các nghiên cứu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển tại Việt Nam trong 10 năm gần đây*

Nghiên cứu	Giai đoạn	Thời gian ước tính ST (năm)	ST không bệnh (%)	ST toàn bộ (%)
Bùi Vinh Quang <sup>105</sup>	III-IVB	3	81,3	85,1
Đặng Huy Quốc Thịnh <sup>106</sup>	III-IVB	3	76,2	80,6
Phạm Tiến Chung <sup>107</sup>	N2,3M0	3	82,4	84,6
Trần Thị Kim Phượng <sup>108</sup>	II	3	86,0	88,7

### **1.8. Yếu tố tiên lượng thể tích u trong ung thư vòm mũi họng**

Xếp loại giai đoạn bệnh theo TNM vẫn là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong UTMVH. Ngoài ra, UTMVH còn có một số yếu tố tiên lượng khác vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu nhằm cá thể hóa cho điều trị để phối hợp với giai đoạn bệnh theo TNM. Nồng độ EBV DNA trong huyết thanh<sup>57,58</sup> và thể tích u là 2 yếu tố tiên lượng có giá trị cho kết quả sống thêm trong nhiều nghiên cứu. Hiện nay, nồng độ EBV DNA và thể tích u vẫn chưa được tích hợp vào xếp loại giai đoạn trong AJCC 2017 vì chưa thống nhất được ngưỡng giá trị tiên lượng của hai yếu tố này.<sup>56</sup> Năm 2021, hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO đã thống nhất khuyến cáo điều trị UTMVH giai đoạn II-IVA theo AJCC 2017 chia thành 4 dưới nhóm trên cơ sở phân tầng nguy cơ

theo TNM, trong đó nhóm T2N0M0 có kết hợp với các yếu tố tiên lượng như thể tích khối u hoặc nồng độ EBV DNA huyết thanh.<sup>11</sup> Đây là hướng dẫn thực hành lâm sàng đầu tiên trên thế giới khuyến cáo điều trị UTVMH có sử dụng yếu tố tiên lượng ngoài giai đoạn TNM đơn thuần. Tuy nhiên, hướng dẫn điều trị của ASCO và CSCO không đưa ra ngưỡng nồng độ EBV DNA trước điều trị bao nhiêu là cao, cũng như thể tích u bao nhiêu là lớn. Qua đó cho thấy, xếp loại giai đoạn TNM là không đủ để cá thể hóa điều trị trong nhóm có mức độ tiên lượng tương đối khác nhau như T2N0M0. Một nghiên cứu gần đây trên 385 bệnh nhân UTVMH giai đoạn II được XTĐBL chỉ ra nhóm nguy cơ cao (EBV DNA > 0 copy/mL và tổng thể tích u  $\geq 30 \text{ cm}^3$ ) có kết quả sống thêm xấu hơn các nhóm khác.<sup>85</sup>

Kích thước u là một yếu tố tiên lượng quan trọng và được sử dụng để phân chia giai đoạn bệnh trong hầu hết các bệnh ung thư. Khối u có thể tích lớn thường có nhiều dòng tế bào u hơn và hiện tượng thiếu oxy trong khối u gây hoại tử trung tâm, làm giảm đáp ứng với hóa xạ trị.<sup>109</sup> Hiện tượng thiếu oxy trong khối u của ung thư vòm mũi họng đã được chứng minh tỷ lệ thuận với kích thước của u nguyên phát hoặc hạch di căn.<sup>110</sup> Dubben và cộng sự chỉ ra thể tích u là yếu tố dự đoán chính xác và phù hợp nhất về kết quả điều trị xạ trị và thể tích u phải luôn được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và được xem xét trong phân tích dữ liệu.<sup>111</sup> Thể tích u nguyên phát và hạch cổ di căn được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập và có giá trị tiên lượng cao hơn giai đoạn bệnh lâm sàng trong nhiều nghiên cứu ung thư vòm mũi họng, đặc biệt ở giai đoạn tiến triển.<sup>112-118</sup>

*Thể tích u nguyên phát (GTV-P):* Mặc dù có tương quan chặt chẽ với giai đoạn T, thể tích u nguyên phát có mức độ dao động lớn ngay trong cùng một giai đoạn T.<sup>112,115,118</sup> Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy thể tích u nguyên phát là yếu tố tiên lượng độc lập có giá trị cao hơn xếp loại giai đoạn T theo

AJCC.<sup>112,113,116-118</sup> Trong hệ thống giai đoạn TNM theo AJCC 2010 và 2017 của UTVMH, giai đoạn T vẫn được phân loại trên cơ sở xâm lấn các cấu trúc giải phẫu tại vùng và xâm lấn thần kinh.<sup>46,56</sup> Qua đó cho thấy, nếu 2 bệnh nhân cùng một giai đoạn bệnh giống nhau, nếu có thể tích u khác nhau có thể sẽ có tiên lượng khác nhau. Nghiên cứu tiên cứu đa trung tâm gồm 249 bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời sử dụng XTĐBL,<sup>73</sup> Qin và cộng sự<sup>113</sup> đã chỉ ra thể tích u nguyên phát là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không di căn xa và ST toàn bộ, trong khi đó giai đoạn T không phải là yếu tố tiên lượng độc lập. Hiện tại, ngưỡng giá trị thể tích u nguyên phát tiên lượng cho các kết quả sống thêm rất khác nhau từ 33-55 cm<sup>3</sup>, chủ yếu là nghiên cứu hồi cứu sử dụng XTĐBL.<sup>112,113,116-118</sup>

*Thể tích hạch di căn (GTV-N):* Thể tích hạch di căn cũng có tương quan cao với giai đoạn N và có độ biến thiên lớn ngay trong cùng một giai đoạn N.<sup>114,115</sup> Chen và cộng sự<sup>114</sup> đã chỉ ra thể tích hạch di căn có giá trị tiên lượng cao hơn giai đoạn N cho kết quả sống thêm không tái phát tại vùng trong phân tích đa biến trên 1230 bệnh nhân UTVMH. Ngưỡng thể tích hạch trong nghiên cứu này là 7,2 và 35,7 cm<sup>3</sup>.

*Tổng thể tích u:* bao gồm u nguyên phát và hạch di căn. Hiện tại, chỉ có 1 nghiên cứu hồi cứu trên 455 bệnh nhân UTVMH được XTĐBL báo cáo giá trị tiên lượng của tổng thể tích u. Liang và cộng sự<sup>115</sup> đã chỉ ra tổng thể tích u là một yếu tố tiên lượng độc lập cho tất cả kết quả sống thêm với ngưỡng 28 cm<sup>3</sup> và tích hợp tổng thể tích u với giai đoạn bệnh có giá trị tiên lượng cao hơn giai đoạn bệnh đơn thuần khi phân tích đường cong ROC.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IVB theo AJCC 2010 được xạ trị điều biến liều đồng thời với cisplatin, có hóa chất hỗ trợ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2014 đến 10/2020.

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

- Bệnh nhân ung thư vòm họng có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô.
- Giai đoạn bệnh III, IVA và IVB theo AJCC 2010.
- Tuổi 18-70.
- Chỉ số toàn trạng ECOG: 0-1.
- Chức năng gan, thận, tủy xương cho phép điều trị hóa chất: bạch cầu  $\geq 4$  G/L, hemoglobin  $\geq 100$  g/L, tiểu cầu  $\geq 100$  G/L, creatinine  $\leq 133$   $\mu$ mol/L, SGOT/SGPT  $\leq 80$  u/L.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, viết cam kết điều trị sau khi được giải thích phác đồ điều trị.
- Bệnh nhân xạ trị đủ liều 70 Gy và tạm dừng xạ trị không quá 14 ngày.
- Bệnh nhân hoàn thành đủ 3 chu kỳ cisplatin đồng thời xạ trị và ít nhất 01 chu kỳ hóa chất hỗ trợ cisplatin - 5-fluorouracil.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có bệnh nặng kết hợp như: tim mạch, đái tháo đường, suy hô hấp, rối loạn tâm thần không kiểm soát, nhiễm trùng cấp tính.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- Bệnh nhân đã điều trị ung thư trước thời điểm nghiên cứu, trừ sinh thiết hạch để chẩn đoán.
- Bệnh nhân không theo dõi được sau điều trị.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc.

### 2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ<sup>119</sup>:

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

Căn cứ vào y văn cho thấy tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng 2 năm với phác đồ tương tự (nghiên cứu RTOG 0225)<sup>21</sup> cho bệnh nhân UTMH giai đoạn III-IVB là 87,5% ( $p = 0,875$ ).

Trong đó:

n: cỡ mẫu.

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$  (ứng với độ tin cậy 95%).

Z: giá trị thu được từ bảng Z với  $\alpha = 0,05$ , tương ứng với  $Z = 1,96$ .

$p = 0,875$ .

$\varepsilon$ : mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, lấy  $\varepsilon = 0,10$ .

Áp dụng công thức:  $n = 55$ .

Số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này là 57.

- Cách chọn mẫu: bệnh nhân đủ tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu.

### 2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Hệ thống máy xạ trị gia tốc thẳng Varian CX2300 với bộ chuẩn trực 80 lá và TrueBeam STx với bộ chuẩn trực 120 lá. Phần mềm Eclipse 13.6 lập kế hoạch xạ trị điều biến liều.

- Máy chụp cộng hưởng từ 1.5T của hãng Phillip, máy chụp cắt lớp vi tính 16 dãy của hãng GE, máy gamma camera SPECT và PET/CT của hãng GE.

- Máy chụp cắt lớp vi tính mô phỏng 16 dãy của hãng GE.

- Hệ thống thiết bị cố định bệnh nhân của hãng Civco và Qfix.



**Hình 2.1. Hệ thống máy xạ trị Varian CX2300 và TrueBeam STx**

(a) Máy Varian CX2300. (b) Máy Varian TrueBeam STx.

(Nguồn: Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108)

- Các thiết bị kiểm chuẩn liều xạ trị bao gồm thiết bị I<sup>m</sup>RTMatriXX của hãng IBA, đầu đo FC65, CC13 và Dose-1 Electrometer.

- Hóa chất cisplatin, 5-fluorouracil và các thuốc hỗ trợ khác.



**Hình 2.2. Hệ thống máy chụp cắt lớp vi tính mô phỏng và mặt nạ cố định 5 điểm**

(a) Máy CLVT mô phỏng 16 dãy của hãng GE. (b) Mặt nạ cố định 5 điểm.

(Nguồn: Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108)



## 2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

### 2.2.4.1. Thu thập bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân phải được hoàn thành công tác chuẩn bị tối đa 6 tuần trước điều trị.

#### \* Lâm sàng:

- Tuổi

- Giới: nam, nữ.

- Tiền sử:

+ Bản thân: bệnh mãn tính kết hợp như bệnh tim mạch, đái tháo đường, viêm gan virus, tiền sử dị ứng.

+ Gia đình: mắc bệnh ung thư vòm mũi họng, mối quan hệ với bệnh nhân.

- Khám lâm sàng:

+ Đánh giá tổng trạng theo chỉ số ECOG, đo chiều cao, cân nặng.

+ Đau đầu.

+ Đánh giá khít hàm độ 0, 1, 2, 3 theo Owosho.<sup>120</sup>

+ Triệu chứng mũi: ngạt mũi, xì mũi lẫn máu, khạc đờm lẫn máu, giọng mũi.

+ Triệu chứng tai: viêm tai giữa, ù tai, giảm/mất thính lực, đau tai.

+ Triệu chứng mắt: lác, nhìn đôi, lồi mắt, giảm/mất thị lực.

+ Triệu chứng thần kinh: khám 12 đôi dây thần kinh sọ não.

+ Hội chứng cận u: viêm da cơ như tăng sừng, hồng ban nút, yếu cơ.

+ Nổi hạch cổ: vị trí nhóm hạch, kích thước, tính chất hạch.

- Khám chuyên khoa Răng điều trị các bệnh lý răng miệng nếu có.

#### \* Cận lâm sàng:

- Chẩn đoán hình ảnh và chức năng:

+ Chụp cộng hưởng từ đầu cổ có tiêm đối quang từ khảo sát các chuỗi xung T1W trước tiêm và sau tiêm, T2W, độ dày lát cắt 3-5mm.<sup>44</sup>

+ Nội soi tai mũi họng.

+ Điện tim, XQ tim phổi thẳng, Siêu âm ổ bụng.

- + Chụp cắt lớp vi tính gan nếu ALP tăng hoặc các dấu hiệu lâm sàng khác.
- + Chụp FDG-PET/CT.
- + Xạ hình xương, cắt lớp vi tính ngực nếu không thực hiện chụp PET/CT.
- Xét nghiệm máu và nước tiểu:
  - + Công thức máu toàn bộ
  - + Sinh hoá máu bao gồm chức năng gan, thận, tuyến giáp: creatinine, GPT, GPT, ALP, bilirubin, protein, albumin, TSH, T3, T4, điện giải.
  - + Sinh hóa nước tiểu 10 thông số.
  - + Test thử thai nếu phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nghi ngờ có thai.
- \* Bệnh nhân sẽ được xếp loại giai đoạn bệnh theo AJCC 2010, chọn bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB vào nghiên cứu.
- \* Bệnh nhân được giải thích về phương pháp và quy trình điều trị, viết cam đoan điều trị.

#### **2.2.4.2. Quy trình điều trị**

Xạ trị điều biến liều đồng thời với cisplatin, có hóa chất hỗ trợ tương tự phác đồ của nghiên cứu RTOG 0225.<sup>21</sup>

- *Hóa xạ trị đồng thời:*

+ Xạ trị điều biến liều theo kỹ thuật nâng liều đồng thời: 70 Gy trong 33 hoặc 35 phân liều cho PTV của thể tích khối u thô; 59,4 Gy/33 phân liều hoặc 63 Gy/35 phân liều cho PTV của thể tích có nguy cơ di căn cao; 54 Gy/33 phân liều hoặc 56 Gy/35 phân liều cho PTV của thể tích có nguy cơ di căn thấp; 1 phân liều/ngày; 5 ngày/tuần. Chụp CT mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị lại được tiến hành sau 20 buổi xạ trị.

+ Hóa trị: cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1, 22, 43, trước xạ trị ít nhất 6h.

- *Hóa trị hỗ trợ:* phác đồ PF cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ngày 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/ngày, truyền liên tục ngày 1-4; chỉ định 3 chu kỳ mỗi 4 tuần (28 ngày).

### 2.2.4.3. Các bước tiến hành kỹ thuật xạ trị điều biến liều

- *Bước 1:* Chụp cắt lớp vi tính mô phỏng.

+ Cắt tóc, bỏ răng giả tháo lắp nếu có và làm mặt nạ 5 điểm cố định ở tư thế ngửa, hai tai xuôi thân người, đầu hướng thân máy, đầu ngửa trung bình hoặc tối đa, dưới laser định vị đảm bảo tư thế thẳng trục.

+ Kiểm tra sai số laser định vị của CLVT mô phỏng bằng chụp CLVT với LAP Laser phantom, sai số cho phép dưới 2mm.

+ Trên bàn CLVT, sau khi cố định bằng mặt nạ, bệnh nhân phải được đặt thẳng hàng dựa vào laser dọc trước đi qua điểm giữa 2 lông mày, đỉnh mũi, nhân trung, đỉnh cằm, hõm ức, mũi ức, khớp mu. Đánh dấu chì vào tâm tham khảo theo chỉ định của bác sĩ, sử dụng dây chì đánh dấu sẹo mổ, đặt bolus nếu có chỉ định.

+ Chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang độ dày lát cắt 2,5 mm từ đỉnh sọ đến hết carina.

+ Kiểm tra tư thế và dấu chì định vị sau khi chụp CLVT mô phỏng.

+ Truyền hình ảnh chụp CLVT mô phỏng về hệ thống lập kế hoạch xạ trị.

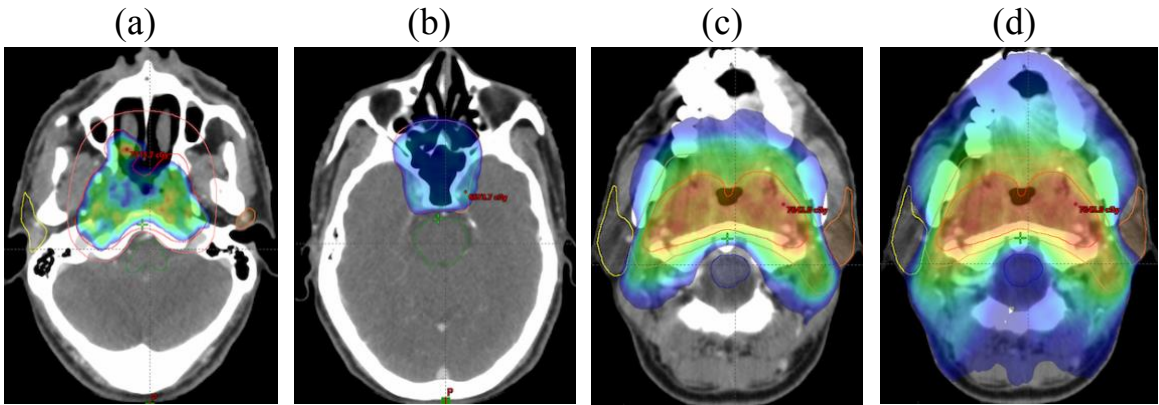
- *Bước 2:* Lập kế hoạch điều trị trên phần mềm Eclipse

+ Xác định và vẽ các thể tích điều trị, các cơ quan nguy cấp (phụ lục 1). U nguyên phát và hạch di căn được xác định trên hình ảnh CHT lồng ghép với hình ảnh CLVT mô phỏng.

+ Tiêu chuẩn liều giới hạn cho cơ quan nguy cấp (phụ lục 2).

+ Liều chỉ định phải đạt tiêu chuẩn sau khi lập kế hoạch (phụ lục 3).

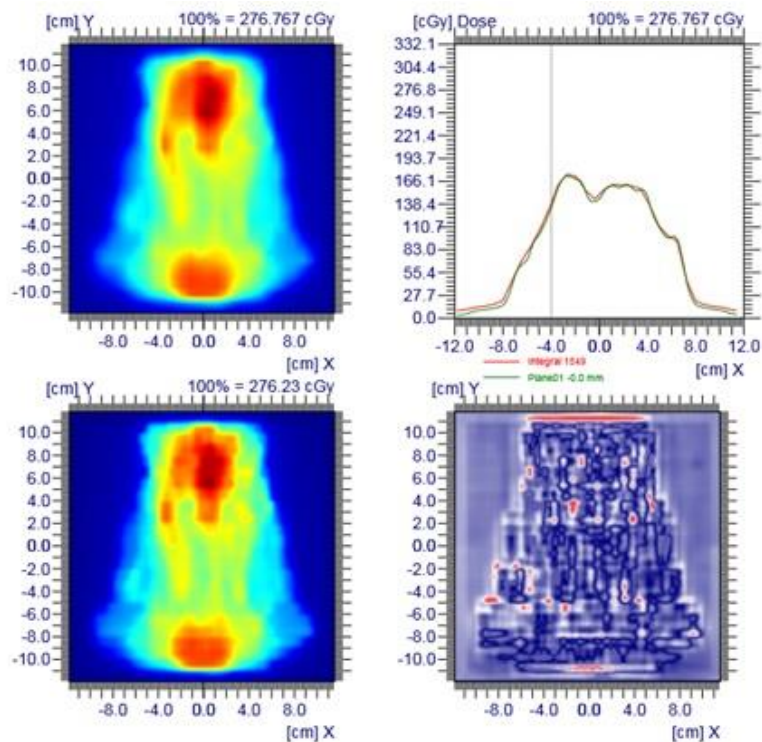
+ Bác sĩ và kỹ sư vật lý sẽ cùng thảo luận tiêu chí về liều, liều-thể tích, phân bố liều và các tiêu chí khác nếu có. Nếu các tiêu chuẩn đạt được, kế hoạch đó sẽ được chấp nhận.



**Hình 2.3. Phân bố liều của kế hoạch xạ trị điều biến liều**

(a) Phân bố liều 70 Gy theo đúng hình dạng của thể tích u nguyên phát. (b) Phân bố liều 60 Gy tránh thân não và thùy thái dương. (c) Phân bố 45 Gy tránh tủy sống. (d) Phân bố 30 Gy tránh phần lớn tuyến nước bọt mang tai.

(Nguồn: Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108)

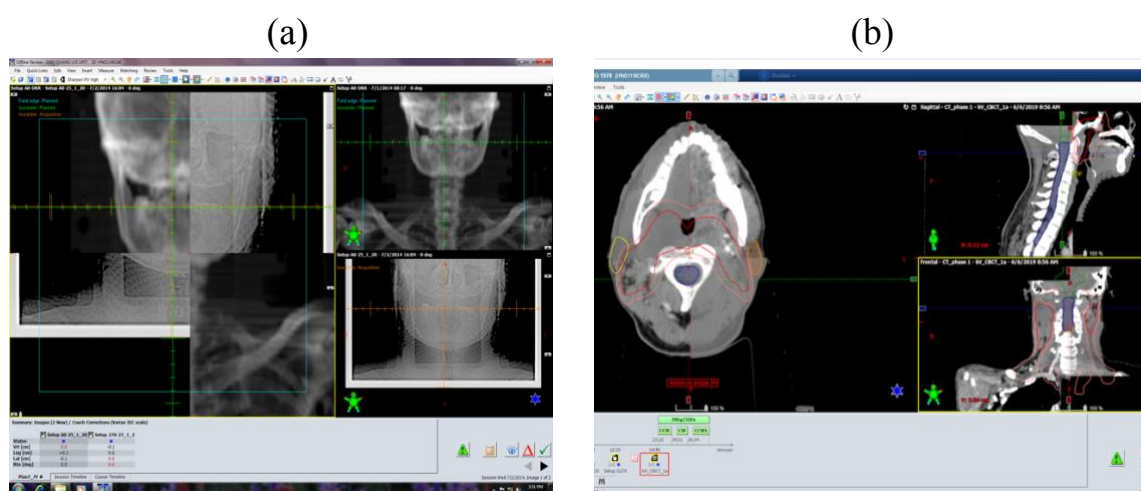


**Hình 2.4. Hình ảnh kiểm chuẩn liều tương đối của kế hoạch xạ trị**

Giá trị gamma index đạt 97,7%.

(Nguồn: Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108)

- *Bước 3*: Kiểm tra chất lượng cho kế hoạch xạ trị điều biến liều.
- + Tạo kế hoạch kiểm chuẩn trên Phantom, qua đó có được liều tuyệt đối và liều tương đối của kế hoạch điều trị do phần mềm Eclipse tính toán.
- + Đo liều thực tế trên thiết bị I<sup>m</sup>RTMatriXX hoặc Portal Dosimetry. So sánh liều tính toán và liều thực tế. Kế hoạch xạ trị điều biến liều do phần mềm Eclipse tính toán sẽ được chấp nhận điều trị cho bệnh nhân nếu đạt các tiêu chuẩn theo phụ lục 4 (xem Hình 2.4).<sup>63</sup>



**Hình 2.5. Kiểm tra vị trí bệnh nhân trước xạ trị điều biến liều**

(a) Hình ảnh XQ kỹ thuật số ở vị trí  $0^{\circ}$  và  $90^{\circ}$  so sánh với hình ảnh XQ tái tạo từ CLVT mô phỏng. (b) Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính bằng Conebeam CT so sánh với hình ảnh cắt lớp vi tính mô phỏng.

(Nguồn: Khoa Xạ trị - Xạ phẫu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108)

- *Bước 4*: Kiểm tra vị trí đặt bệnh nhân và điều trị.
- + Bệnh nhân được đặt đúng vị trí như lúc mô phỏng trên bàn điều trị, tiến hành dịch tâm. Chụp cắt lớp vi tính bằng thiết bị Conebeam CT hoặc chụp XQ kỹ thuật số bằng thiết bị PortalVision ở vị trí  $0^{\circ}$  và  $90^{\circ}$ . So sánh hình ảnh thực tế với hình ảnh DRR từ CLVT mô phỏng, nếu sai số dưới 3mm sẽ tiến hành điều trị (xem Hình 2.5).

+ Chụp cắt lớp vi tính bằng Conebeam CT được thực hiện trong 3 phân liều đầu tiên, sau đó 1 lần/tuần. Chụp XQ được thực hiện hàng ngày trước khi phát tia điều trị bệnh nhân.

+ Trong quá trình phát tia, Kỹ thuật viên theo dõi các thông số điều trị qua hệ thống máy tính và theo dõi bệnh nhân qua hệ thống camera, giao tiếp bằng hệ thống intercom.

#### **2.2.4.4. Quy trình truyền hóa chất**

\* Cách truyền cisplatin  $100 \text{ mg/m}^2$  đường tĩnh mạch.

- Truyền 1000 ml dung dịch Natri clorua 0,9% pha 2 gram Kali clorua (KCl 10% 10ml x 2 ống) và 1,5 gram Magie sulfat ( $\text{MgSO}_4$  1,5g/10ml x 1 ống). Truyền tĩnh mạch lớn trong 2 giờ.

- Chống nôn, lợi tiểu trước truyền hóa chất: Furosemide 20mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch; Dexamethasone 4mg x 02 ống tiêm tĩnh mạch; thuốc chống nôn Ondansetron hoặc Palonosetron.

- Truyền tĩnh mạch 1000 ml dung dịch Natri clorua 0,9% pha hóa chất cisplatin trong 2 giờ. Không dùng kim truyền có thành phần chứa nhôm.

- Lợi tiểu sau truyền cisplatin: Furosemide 20mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch.

- Tiếp tục truyền 1000 ml dung dịch Natri clorua 0,9% pha 2 gram Kali clorua (KCl 10% 10ml x 2 ống) và 1,5 gram Magie sulfat ( $\text{MgSO}_4$  1,5g/10ml x 1 ống). Truyền tĩnh mạch lớn trong 2 giờ.

- Tiếp tục chống nôn nếu sử dụng Ondansetron.

- Bệnh nhân nên được khuyến khích uống ít nhất 3 lít nước trong 24 giờ tiếp theo.

\* Cách truyền phác đồ PF: cisplatin  $80 \text{ mg/m}^2$  ngày 1; 5-fluorouracil  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{ngày}$ , truyền liên tục ngày 1-4.

- Truyền 1000 ml dung dịch Natri clorua 0,9% pha 2 gram Kali clorua (KCl 10% 10ml x 2 ống) và 1,5 gram Magie sulfat ( $MgSO_4$  1,5g/10ml x 1 ống). Truyền tĩnh mạch lớn trong 2 giờ.

- Chống nôn, lợi tiểu trước truyền hóa chất: Furosemide 20mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch; Dexamethasone 4mg x 02 ống tiêm tĩnh mạch; thuốc chống nôn Ondansetron hoặc Palonosetron.

- Truyền tĩnh mạch 1000 ml dung dịch Natri clorua 0,9% pha hóa chất cisplatin trong 2 giờ. Không dùng kim truyền có thành phần chứa nhôm.

- Lợi tiểu sau truyền cisplatin: Furosemide 20mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch.

- Tiếp tục truyền tĩnh mạch 1000 ml dung dịch Natri clorua 0,9% pha 2 gram Kali clorua (KCl 10% 10ml x 2 ống) và 1,5 gram Magie sulfat.

- Tiếp tục chống nôn nếu sử dụng Ondansetron.

- 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/ngày pha vào dung dịch Natri clorua 0,9% truyền liên tục trong 96 giờ

- Bệnh nhân nên được khuyến khích uống ít nhất 3 lít nước trong 24 giờ sau truyền cisplatin.

- Sử dụng thuốc kích thích sản xuất bạch cầu nếu hạ bạch cầu độ 3-4.

\* Các tiêu chuẩn giảm liều cisplatin và 5-fluorouracil (phụ lục 6).

## **2.3. Các chỉ tiêu đánh giá**

### **2.3.1. Tiêu chuẩn đánh giá**

- Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn RECIST 1.1 (phụ lục 5).<sup>121</sup>

- Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại CTCAE 4.03 (phụ lục 7).

- Đánh giá khít hàm độ 0, 1, 2, 3 theo Owosho (phụ lục 8).<sup>120</sup>

- Viêm xoang được chẩn đoán trên hình ảnh CLVT và CHT (phụ lục 8).<sup>122</sup>

- Viêm tai giữa ứ dịch được chẩn đoán qua nội soi tai mũi họng.

### 2.3.2. Thời điểm và chỉ tiêu đánh giá

Bảng 2.1. Thời điểm và các chỉ tiêu đánh giá

	Trước điều trị <sup>a</sup>	Hóa xạ trị	Hóa trị bổ trợ	Theo dõi <sup>e</sup>
Khám lâm sàng	X	X <sup>c</sup>	X	X
Đo cân nặng	X	X	X	X
Nội soi TMH	X	X		X
Khám răng	X			
Công thức máu	X <sup>b</sup>	X <sup>c</sup>	X <sup>d</sup>	X
GOT/GPT, bilirubin, ALP, creatinine, điện giải	X	X <sup>c</sup>	X <sup>d</sup>	X
TSH, FT4	X			X
Điện tim	X		X	
Siêu âm ổ bụng	X			X
XQ phổi	X			X
CHT đầu cổ	X			X <sup>f</sup>
PET/CT	X			
Xạ hình xương và CLVT ngực	X <sup>h</sup>			
CLVT đầu cổ	X <sup>g</sup>			X <sup>g</sup>
Đánh giá độc tính		X	X	X

(a) Hoàn thành trong 6 tuần trước điều trị; (b) Hoàn thành trong 14 ngày trước điều trị; (c) Thực hiện hàng tuần trong xạ trị; (d) Thực hiện trước hóa chất; (e) Tái khám 3 tháng/lần trong 2 năm đầu tiên, 6 tháng/lần cho các năm tiếp theo; (f) Thực hiện ở thời điểm 1 tháng, 3 tháng sau xạ trị và 6 tháng/lần sau đó; (g) nếu CHT có chống chỉ định; (h) nếu không chụp PET/CT.

- Sau các chu kỳ hóa trị bổ trợ, BN được khuyến nên xét nghiệm công thức máu và chức năng gan thận hàng tuần tại cơ sở y tế địa phương.



- Bệnh nhân có thể được chỉ định thêm các xét nghiệm chuyên khoa phụ thuộc vào tình huống lâm sàng cụ thể.

### **2.3.3. Các chỉ tiêu về kết quả điều trị**

*\* Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh.*

- Mô tả một số đặc điểm như tuổi, giới, chỉ số toàn trạng và giai đoạn bệnh.
- Tỷ lệ các nhóm triệu chứng ở thời điểm chẩn đoán bao gồm nổi hạch cổ, nhóm triệu chứng ở tai, mũi, thần kinh và đau đầu.
- Tỷ lệ xâm lấn vào các vị trí u nguyên phát xâm lấn theo AJCC 2010 trên hình ảnh cộng hưởng từ.
- Tỷ lệ di căn vào các nhóm hạch cổ trên hình ảnh cộng hưởng từ có kết hợp với PET/CT.
- Thể tích u nguyên phát và hạch di căn được tính toán sau khi bác sỹ xạ trị vẽ các thể tích xạ trị trong kỹ thuật XTĐBL. Các thể tích điều trị này được xác định trên hình ảnh CLVT mô phỏng có tiêm thuốc cản quang có lồng ghép hình ảnh CHT ở phần mềm lập kế hoạch xạ trị Eclipse. Tổng thể tích u (TTTU) là tổng thể tích của u nguyên phát với hạch di căn.
- Phân tích thể tích u nguyên phát và hạch di căn theo giai đoạn T, N và giai đoạn bệnh.

*\* Tỷ lệ đáp ứng khối u.*

Thời điểm đánh giá đáp ứng là sau kết thúc xạ trị 1 tháng và 4 tháng (sau hóa trị hỗ trợ 1 tháng) được đánh giá dựa trên hình ảnh CHT.

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh không thay đổi, bệnh tiến triển tại chỗ-tại vùng (u nguyên phát và hạch).
- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh không thay đổi, bệnh tiến triển tại chỗ (u nguyên phát).
- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh không thay đổi, bệnh tiến triển tại chỗ (hạch cổ, hạch sau hầu).

*\* Tỷ lệ sống thêm.*

- Định nghĩa<sup>123</sup>: Biến cố cho sống thêm không bệnh là tái phát hoặc tiến triển tại chỗ-tại vùng, di căn xa hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Biến cố cho sống thêm không di căn xa là di căn xa. Biến cố cho sống thêm toàn bộ là tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Biến cố cho sống thêm không tái phát tại chỗ là tái phát hoặc tiến triển của u nguyên phát. Biến cố cho sống thêm không tái phát tại vùng là tái phát hoặc tiến triển của hạch. Bệnh nhân di căn xa tiếp tục được theo dõi tái phát tại chỗ-tại vùng và ngược lại.

- Thời điểm bắt đầu nghiên cứu là ngày hóa xạ trị đầu tiên. Thời gian tới biến cố (time-to-event) được tính từ ngày hóa xạ trị đầu tiên tới ngày biến cố xảy ra hoặc ngày kết thúc nghiên cứu mà không xảy ra biến cố nào.

- Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 24 tháng, 36 tháng bao gồm:

+ Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ.

+ Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại vùng.

+ Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng.

+ Tỷ lệ sống thêm không di căn xa.

+ Tỷ lệ sống thêm không bệnh.

+ Tỷ lệ sống thêm toàn bộ.

- Tỷ lệ sống thêm theo một số yếu tố: giai đoạn T, N và tổng thể tích u bao gồm u nguyên phát và hạch di căn.

*\* Phân tích giá trị tiên lượng của tổng thể tích u và phân tích đa biến.*

- Tìm ngưỡng giá trị tiên lượng cho các kết quả sống thêm của thể tích u nguyên phát và thể tích hạch di căn và tổng thể tích u.

- Tỷ lệ sống thêm theo ngưỡng giá trị của thể tích u và hạch. So sánh giá trị tiên lượng cho kết quả sống thêm giữa tổng thể tích u và giai đoạn bệnh.

- Phân tích đa biến bao gồm các yếu tố: tuổi, giới, giai đoạn bệnh và tổng thể tích u.

### 2.3.4. Các chỉ tiêu về độc tính cấp và muộn của phác đồ

Chọn thời điểm 90 ngày sau khi kết thúc hóa trị hỗ trợ để tính mốc thời gian phân chia cho độc tính cấp và muộn.

- *Tỷ lệ độc tính cấp từ độ 0-5 bao gồm:*

- + Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, chán ăn, sụt cân.
- + Hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc, khô miệng.
- + Huyết học: giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, giảm tiểu cầu.
- + Sốt giảm bạch cầu hạt.
- + Chức năng thận: tăng creatinine máu.
- + Chức năng gan: tăng GOT, GPT máu, tăng bilirubin máu.
- + Viêm da do xạ trị.
- + Rụng tóc
- + Giảm thính lực.
- + Hệ thần kinh: dị cảm (tê bì chân tay).

- *Tỷ lệ độc tính muộn từ độ 0-5 bao gồm:*

- + Khô miệng.
- + Nhược giáp.
- + Da: tăng sắc tố da, giảm sắc tố da, thiếu sản da, giãn mao mạch da.
- + Khó nuốt.
- + Khít hàm.
- + Viêm xoang sau xạ trị.
- + Hoại tử vòm.
- + Chảy máu vòm.
- + Viêm tai giữa ứ dịch.
- + Hoại tử thùy thái dương.
- + Tủy sống, thân não: liệt tủy.
- + Giảm thính lực.

## 2.4. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Phân tích đa biến được thực hiện trên phần mềm R 4.0.2 sử dụng coxphf package do số sự kiện cho sống thêm của nghiên cứu dưới 10 sự kiện.<sup>124</sup>

- Kiểm định t với mẫu độc lập để đánh giá sự khác biệt về giá trị trung bình của cùng một thông số giữa các nhóm.
- Kiểm định t với mẫu cặp để đánh giá sự thay đổi của các thông số sau điều trị so với trước điều trị.
- Kiểm định t với một mẫu để đánh giá sự khác biệt giữa 1 số trung bình của nghiên cứu so với 1 số trung bình lý thuyết hoặc của 1 nghiên cứu khác.
- Kiểm định Kruskal-Wallis và Mann-Whitney U để đánh giá sự khác biệt giữa các trung vị khi biến định lượng không tuân theo luật phân phối chuẩn.
- Phân tích phương sai (*ANOVA*) để so sánh trung bình của các biến định lượng khi số mẫu lớn hơn 2.
- Kiểm định khi bình phương (*X<sup>2</sup> Test*) để đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của cùng một thông số giữa các nhóm.
- Kiểm định tương quan Pearson để đánh giá mối tương quan giữa 2 thông số định lượng.
- Tỷ lệ sống thêm ở từng thời điểm được tính theo phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier.
- Kiểm định log-rank để so sánh sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ sống thêm của các nhóm và phân nhóm.
- Đường cong ROC được sử dụng để xác định ngưỡng tổng thể tích u (TTTU) cho các kết quả sống thêm.
- Phân tích đa biến sử dụng hồi quy Cox theo phương pháp Firth do số sự kiện cho sống thêm của nghiên cứu dưới 10 sự kiện.<sup>124</sup>
- Giá trị P là kiểm định 2 phía,  $P \leq 0,05$  được xem có ý nghĩa thống kê.

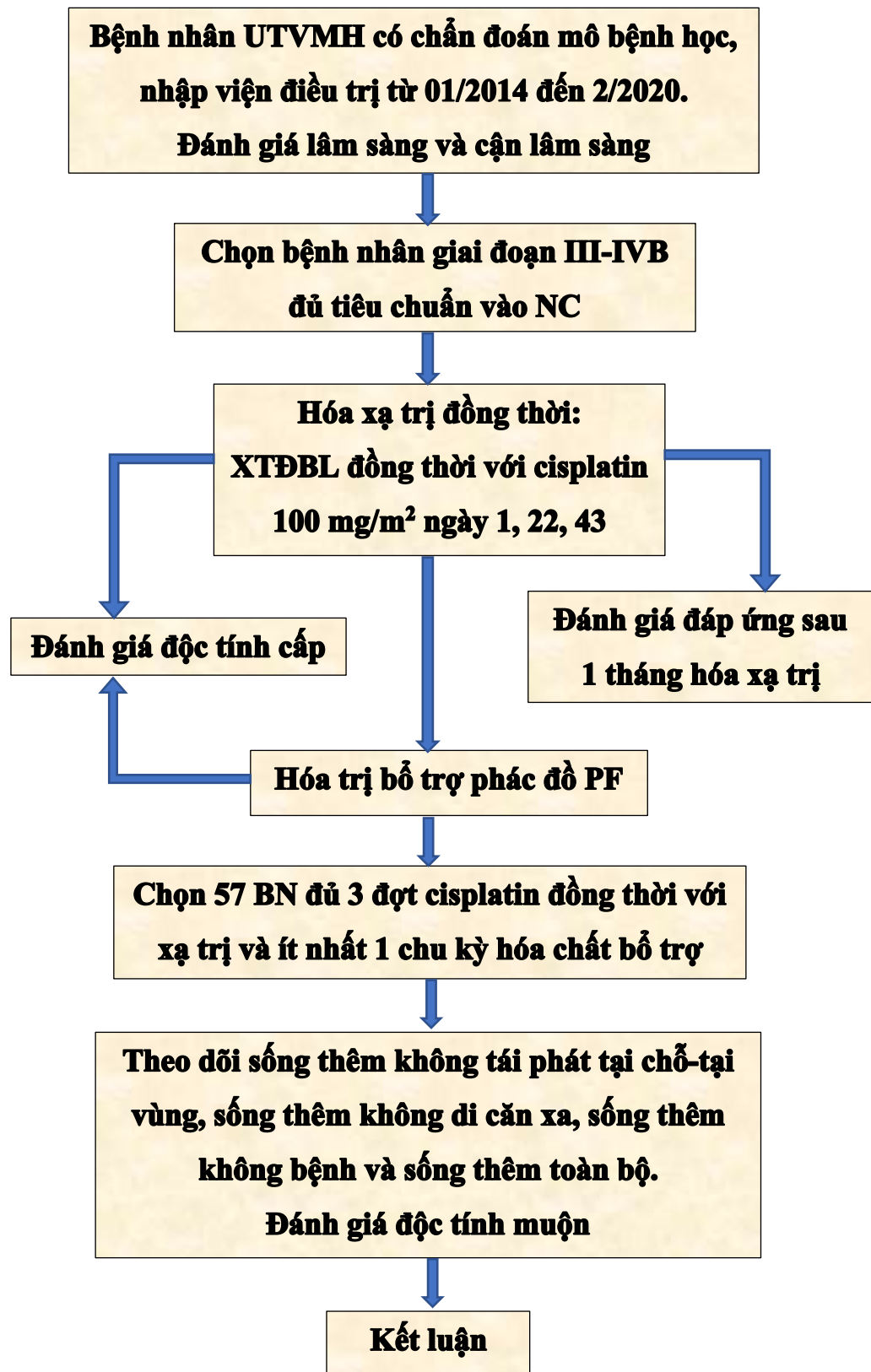
## **2.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

- Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.
- Thời gian nghiên cứu từ năm 1/2014 đến năm 10/2020.

## **2.6. Đạo đức của nghiên cứu**

- Đề tài được chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội số 11/HĐĐĐĐHYHN ngày 06/01/2017.
- Trên thế giới, xạ trị điều biến liều hiện được khuyến cáo ưu tiên sử dụng điều trị ung thư vòm mũi họng để giảm liều xạ trị trên các cơ quan lành.
- Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, kỹ thuật xạ trị điều biến liều đã được thông qua hội đồng khoa học của Bệnh viện vào tháng 11/2013.
- Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện lựa chọn phương pháp điều trị sau khi được tư vấn về tình trạng bệnh tật, các chỉ định điều trị, tai biến, biến chứng kỹ thuật và quá trình theo dõi. Bệnh nhân có quyền yêu cầu giữ bí mật các thông tin sức khỏe bản thân, có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất kì lúc nào theo nguyện vọng của bản thân.

## SƠ ĐỒ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, hình ảnh của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị

*Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới, chỉ số toàn trạng ECOG và giải phẫu bệnh*

Đặc điểm	Số BN (n=57)	Tỷ lệ (%)
Trung vị tuổi (năm)	44 (18 - 70)	
≤ 45 tuổi	33	58,0
>45 tuổi	24	42,0
Giới		
Nam	39	68,4
Nữ	18	31,6
Chỉ số toàn trạng		
ECOG 0	35	61,4
ECOG 1	22	38,6
Giải phẫu bệnh (WHO 2005)		
Ung thư tế bào vảy không sừng hóa	3	5,3
Ung thư biểu mô không biệt hóa	54	94,7
Tiền sử gia đình có UTMH	3	5,3

#### **Nhận xét:**

- Trung vị tuổi: 44, từ 18 đến 70 tuổi.
- Nam chiếm chủ yếu (68,4%), tỷ lệ nam/nữ ~ 2/1.
- Chỉ số toàn trạng ECOG 0 lớn hơn 1,6 lần so với ECOG 1.
- Ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm đa số (94,7%).
- 3 BN (5,3%) có tiền sử gia đình mắc UTMH: 1 BN có em trai, 1 BN có bố, chú ruột; 1 BN có 2 cậu ruột và 2 anh họ con cậu mắc UTMH.

Bảng 3.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Đặc điểm	Số BN (n=57)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn T		
T1	15	26,3
T2	5	8,8
T3	18	31,6
T4	19	33,3
Giai đoạn N		
N0	0	0
N1	15	26,3
N2	30	52,6
N3a	3	5,3
N3b	9	15,8
Giai đoạn M0	57	100
Giai đoạn bệnh		
III	27	47,4
IVA	18	31,6
IVB	12	21,1
Chụp CHT chẩn đoán giai đoạn	57	100
Chụp PET/CT chẩn đoán giai đoạn	52	91,2

**Nhận xét:**

- Bệnh nhân giai đoạn IVA-B chiếm 52,7%.
- Bệnh nhân giai đoạn T3-4 chiếm 64,9%, N2-3 là 73,7%, không có N0.
- 100% bệnh nhân chụp cộng hưởng từ, 91,2% bệnh nhân chụp PET/CT và 5 trường hợp còn lại được chụp CLVT ngực và xạ hình xương trước điều trị để chẩn đoán giai đoạn bệnh.



*Bảng 3.3. Triệu chứng ở thời điểm chẩn đoán của bệnh nhân*

<b>Triệu chứng</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>%</b>
Nổi hạch cổ	42	73,7
Một bên	25	43,9
Hai bên	17	29,8
Mũi	40	70,2
Xi dịch mũi lẫn máu	29	50,9
Khạc đờm lẫn máu	12	21,1
Chảy máu mũi	2	3,5
Ngạt tắc mũi	11	19,3
Tai	33	57,9
Giảm thính lực 1 bên	28	49,1
Giảm thính lực 2 bên	3	5,3
Ù tai	32	56,1
Đau tai	1	1,8
Các triệu chứng khác		
Đau đầu	22	38,6
Đau rát họng	5	8,8
Tê bì mặt	9	15,8
Nhìn đôi	4	7,0
Khít hàm	1	1,8
Nói giọng mũi	2	3,5

**Nhận xét:**

- Triệu chứng phổ biến ở thời điểm chẩn đoán là nổi hạch cổ (73,7%), triệu chứng ở mũi (70,2%), triệu chứng ở tai (57,9%) và đau đầu (38,6%).
- Xi dịch mũi lẫn máu là triệu chứng thường gặp nhất ở mũi, chiếm 50,9%.
- Ù tai (56,1%) và giảm thính lực 1 bên (49,1%) là thường gặp nhất ở tai.

- Triệu chứng thần kinh xảy ra trên 11 BN (19,3%).

*Bảng 3.4. Các vị trí giải phẫu có sự xâm lấn của u nguyên phát trên hình ảnh cộng hưởng từ*

<b>Vị trí giải phẫu</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>%</b>
Giới hạn tại niêm mạc vòm	11	19,3
<i>Xâm lấn phía bên và phía sau</i>		
Cơ nâng màn khẩu cái	43	75,4
Cân hầu nền	41	71,9
Cơ căng màn khẩu cái	33	57,9
Cơ trước sống	28	49,1
Khoang cạnh hầu	36	63,2
Cơ chân bướm trong	11	19,3
Cơ chân bướm ngoài	6	10,5
Hố dưới thái dương	1	1,8
Tuyến nước bọt mang tai	2	3,5
<i>Xâm lấn phía trước</i>		
Hốc mũi	17	29,8
<i>Xâm lấn phía dưới</i>		
Miệng hầu	14	24,6
Hạ họng	0	0
<i>Xâm lấn phía trên</i>		
Xương nền sọ	37	64,9
Thân/cánh xương bướm	28	49,1
Xương chân bướm	27	47,4
Phần nền xương chẩm	27	47,4
Đỉnh xương đá	19	33,3
Các khe, lỗ nền sọ	24	42,1

Khe chân bướm hàm	16	28,1
Ống chân bướm (Vidian)	21	36,8
Khe đá chằm	17	29,8
Lỗ rách	22	38,6
Lỗ bầu dục	9	15,8
Lỗ tròn	4	7,0
Nội sọ	14	24,6
Xoang hang	10	17,5
Màng não	11	19,3
Hốc mắt	1	1,8
Xoang vùng mặt	22	38,6
Xoang bướm	21	36,8
Xoang sàng	4	7,0
Xoang hàm trên	3	5,3
Xoang trán	0	0
Dây thần kinh sọ não (dây V)	13	22,8

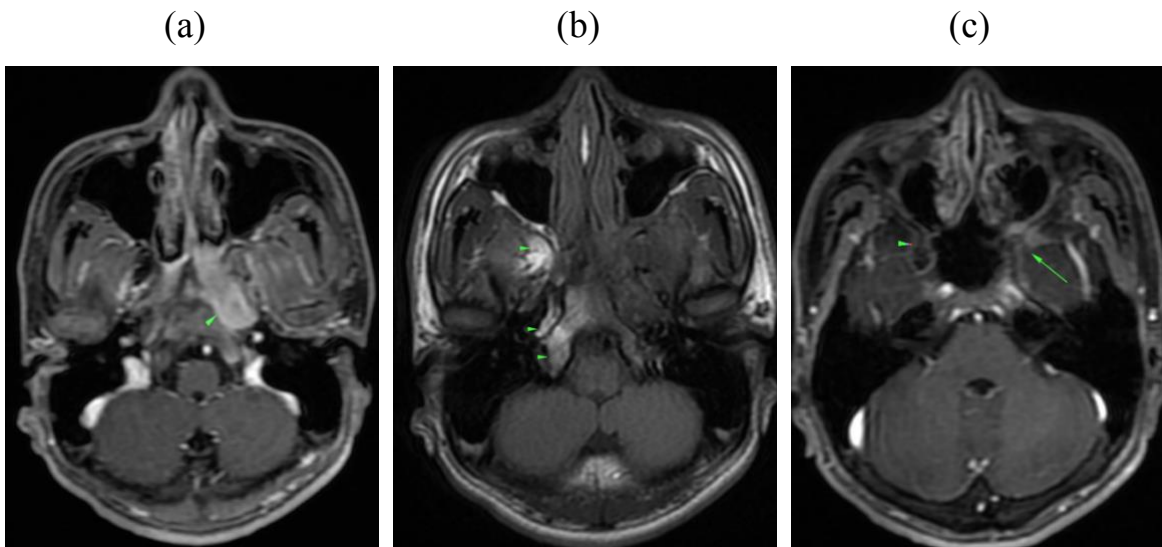
**Nhận xét:**

- Các vị trí giải phẫu phổ biến có sự xâm lấn của u nguyên phát: các xương nền sọ (64,9%), khoang cạnh hầu (63,2%), các khe, lỗ nền sọ (42,1%), xoang vùng mặt (38,6%), hốc mũi (29,8%), hầu miệng (24,6%), nội sọ (24,6%), dây thần kinh số V (22,8%) và cơ chân bướm trong (19,3%).

- Xâm lấn xương nền sọ là thường gặp nhất (64,9%), trong đó thân xương bướm (49,1%), xương chân bướm (47,4%), phần nền xương chằm (47,4%) và đỉnh xương đá (33,3%).

- Xâm lấn các khe, lỗ nền sọ (42,1%), trong đó lỗ rách (38,6%), ống chân bướm (36,8%), khe đá chằm (29,8%), khe chân bướm hàm (28,1%), lỗ bầu dục (15,8%) và lỗ tròn (7%).

- U giới hạn tại niêm mạc vòm chiếm gần 1/5 bệnh nhân.
- Xâm lấn xoang vùng mặt (38,6%) bao gồm xoang bướm (36,8%), xoang sàng (7%), xoang hàm trên (5,3%), không có xâm lấn xoang trán.
- Xâm lấn nội sọ (24,6%) bao gồm màng não (19,3%) và xoang hang (17,5%).



**Hình 3.1. Hình ảnh u nguyên phát xâm lấn xương nền sọ, các khe, lỗ nền sọ và xâm lấn thần kinh trên cộng hưởng từ**

Bệnh nhân Nguyễn Mạnh H, BANC số 54

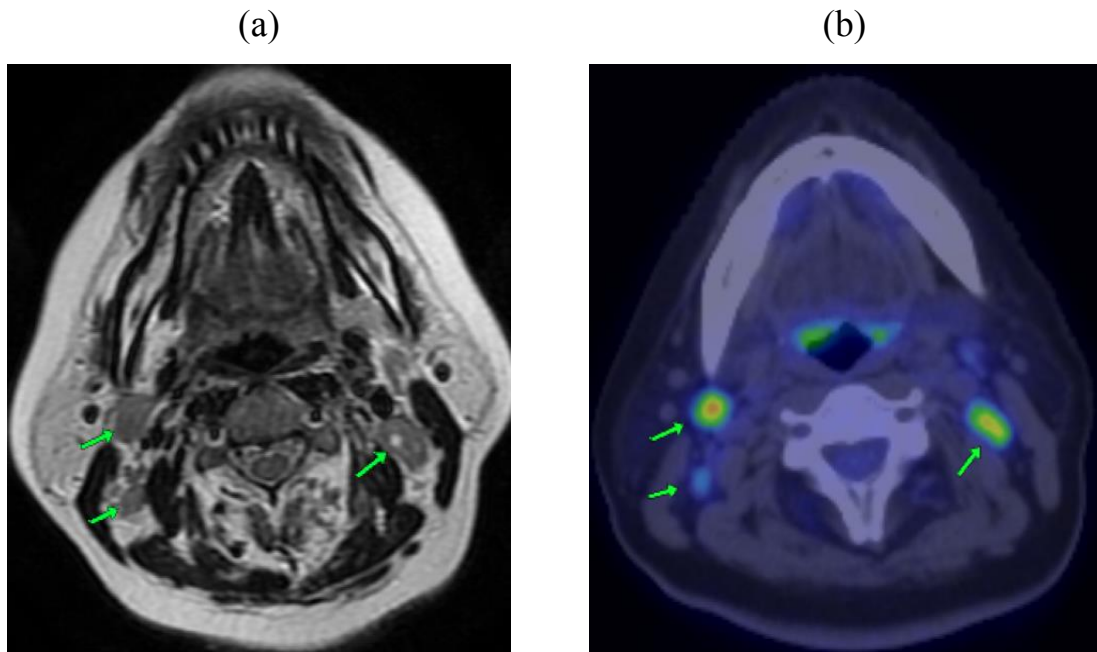
- (a) Hình ảnh u xâm lấn ống thần kinh chân bướm trái, khe chân bướm hàm trái, lỗ rách trái và khe đá chằm trái trên CHT T1W sau tiêm.
- (b) Hình ảnh mất tín hiệu tủy xương của xương chân bướm trái, nửa thân xương bướm trái, phần nền xương chằm trái và đỉnh xương đá trái trên CHT T2W. Các xương nền sọ bên phải vẫn tăng tín hiệu sinh lý.
- (c) Hình ảnh tổn thương xâm lấn dây thần kinh V2 trái theo khe chân bướm hàm vào lỗ tròn bên trái trên hình ảnh CHT T1W sau tiêm. Hình ảnh đầu mũi tên bên phải là giải phẫu cắt ngang lỗ tròn bên phải và khe chân bướm hàm phải, vị trí dây thần kinh V2 đi vào sọ não.

Bảng 3.5. Sự khác biệt giữa xâm lấn của u nguyên phát lên nền sọ so với xâm lấn xuống hầu miệng

	Hầu miệng	Xương nền sọ	% sự khác biệt và 95% CI	P
<b>Có xâm lấn</b>	24,6%	64,9%	40,3% (27,6 - 53,0)	<0,0001

**Nhận xét:**

- UTMH có xu hướng xâm lấn lên phía trên tới nền sọ hơn xâm lấn xuống hầu miệng theo kiểm định McNemar ( $p < 0,0001$ ).



**Hình 3.2. Hình ảnh hạch di căn trên cộng hưởng từ và PET/CT**

BN Mạc Thị N, BANC số 33

(a) Hình ảnh 03 hạch nhóm II 2 bên kích thước <10mm trên CHT T2W, hạch bên trái có chấm tăng tín hiệu bên trong gợi ý cho tổn thương hoại tử trong hạch.

(b) Hình ảnh 03 hạch tương ứng, tăng chuyển hóa FDG trên PET/CT với SUVmax 8,8.

Bảng 3.6. Phân bố các nhóm hạch di căn trên hình ảnh cộng hưởng từ, có kết hợp với hình ảnh PET/CT

Nhóm hạch	Số bệnh nhân	%
Nhóm I	7	12,3
Một bên	3	5,3
Hai bên	4	7,0
Ia	0	0
Ib	7	12,3
Nhóm II	51	89,5
Một bên	13	22,8
Hai bên	38	66,7
Nhóm III	26	45,6
Một bên	20	35,1
Hai bên	6	10,5
Nhóm IV	9	15,8
Một bên	8	14,0
Hai bên	1	1,8
Nhóm V	15	26,3
Một bên	11	19,3
Hai bên	4	7,0
Nhóm VI	2	3,5
Nhóm VII ( <i>hạch sau đầu</i> )	47	82,5
Một bên	29	50,9
Hai bên	18	31,6
Nhóm VIII ( <i>hạch tuyến mang tai</i> )	3	5,3
Một bên	3	5,3
Hai bên	0	0

**Nhận xét:**

- Không có di căn hạch “nhảy cóc”. Di căn hạch cổ hai bên thường gặp ở nhóm II. Các nhóm hạch khác có tỷ lệ di căn một bên lớn hơn hai bên.

- Tỷ lệ di căn các nhóm hạch thường gặp là nhóm II (89,5%), nhóm VII (82,5%), nhóm III (45,6%), nhóm V (26,3%), nhóm IV (15,8%) và nhóm Ib (12,3%). Các nhóm hạch còn lại có tỷ lệ di căn thấp <10%.

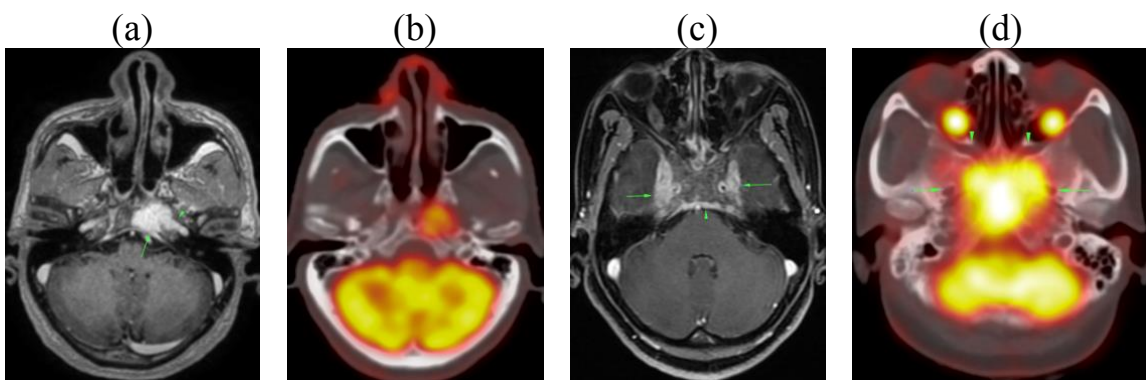
- Hạch nhóm I: Không có di căn nhóm Ia. Tất cả 7 BN di căn hạch nhóm Ib có di căn nhóm II. 5 BN có xâm lấn hốc mũi và/hoặc miệng hầu.

*Bảng 3.7. Thể tích u nguyên phát, thể tích hạch di căn và tổng thể tích u*

	<b>Thể tích u nguyên phát</b>	<b>Thể tích hạch di căn</b>	<b>Tổng thể tích u</b>
Trung vị (cm <sup>3</sup> )	25,7	11,9	49,4
Trung bình (cm <sup>3</sup> )	32,8	23,5	56,3
Khoảng giới hạn (cm <sup>3</sup> )	1,6-121,1	0,2-165,1	6,8-184,6

**Nhận xét:**

- Khoảng dao động của thể tích u, hạch di căn và tổng thể tích u là rất lớn.



**Hình 3.3. Hình ảnh minh họa 2 bệnh nhân cùng giai đoạn T4 nhưng có thể tích u nguyên phát rất khác nhau trên cộng hưởng từ và PET/CT**

(a) (b) BN Phạm Văn T, BANC số 41, có thể tích u nguyên phát 30,69 cm<sup>3</sup>.

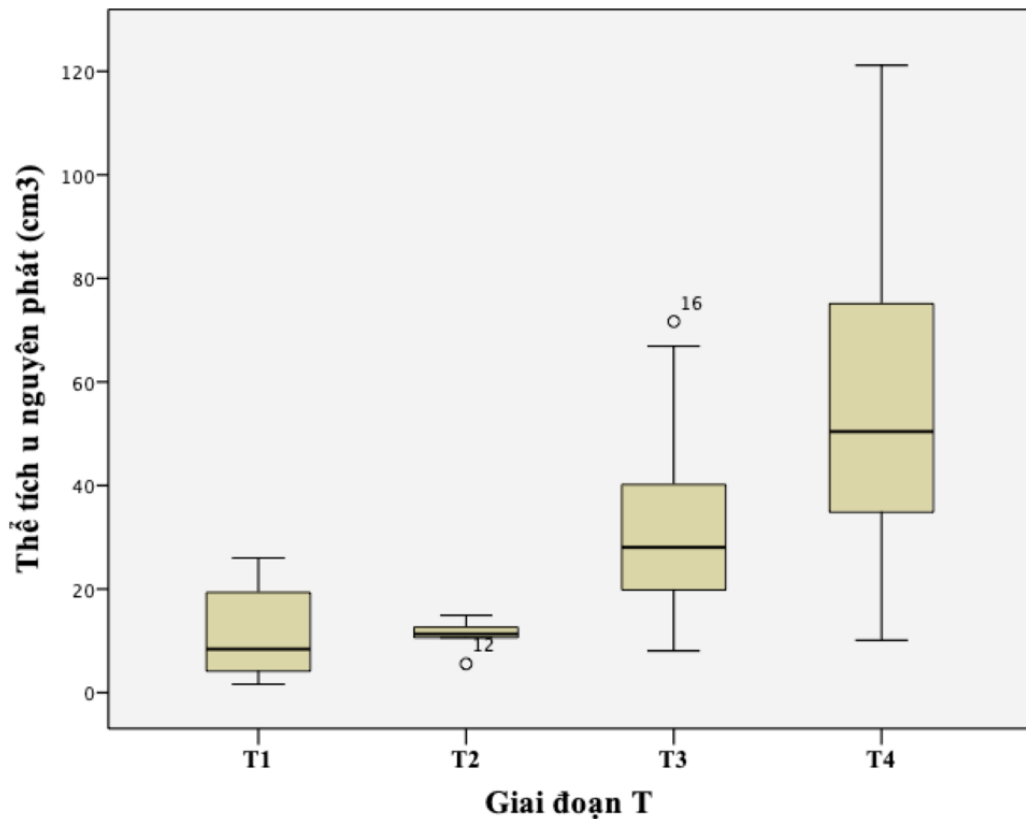
(c) (d) BN Đỗ Thị Thu H, BANC số 46, có thể tích u nguyên phát 63,2 cm<sup>3</sup>.

Bảng 3.8. Thể tích u nguyên phát theo giai đoạn u

	T1	T2	T3	T4	P
Trung vị (cm <sup>3</sup> )	8,4	11,3	28,1	50,4	<0,0001
Trung bình (cm <sup>3</sup> )	11,5	11,0	32,2	55,8	
Khoảng giới hạn (cm <sup>3</sup> )	1,6-26,0	5,6-14,9	8,1-71,7	10,1-121,1	

**Nhận xét:**

- Thể tích u nguyên phát tăng theo giai đoạn tiến triển của u, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Kruskal-Wallis.
- Có sự dao động lớn của thể tích u trong cùng một giai đoạn u, đặc biệt ở giai đoạn tiến triển T3, T4. Đồng thời, có sự chòng lán giữa thể tích u nguyên phát trong các giai đoạn u khác nhau.

**Biểu đồ 3.1. Phân bố thể tích u nguyên phát theo giai đoạn u**



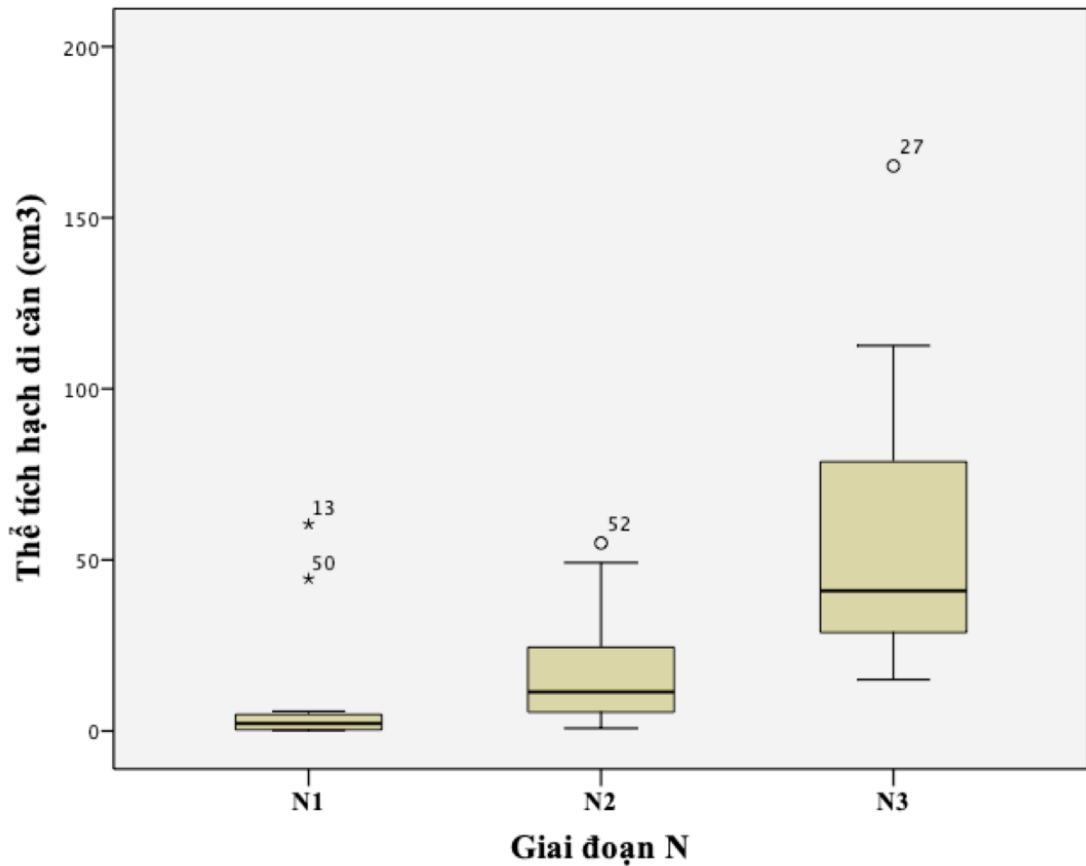
Bảng 3.9. Thể tích hạch di căn theo giai đoạn hạch

	N1	N2	N3	P
Trung vị (cm <sup>3</sup> )	2,2	11,4	41,0	<0,0001
Trung bình (cm <sup>3</sup> )	9,0	16,8	58,3	
Khoảng giới hạn (cm <sup>3</sup> )	0,2-60,4	0,79-54,9	15,0-165,1	

**Nhận xét:**

- Thể tích hạch di căn tăng theo giai đoạn tiến triển của hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Kruskal-Wallis.

- Có sự dao động lớn của thể tích hạch di căn trong cùng một giai đoạn hạch, đặc biệt ở giai đoạn N3. Đồng thời, có sự chồng lấn giữa thể tích hạch di căn trong các giai đoạn hạch khác nhau.



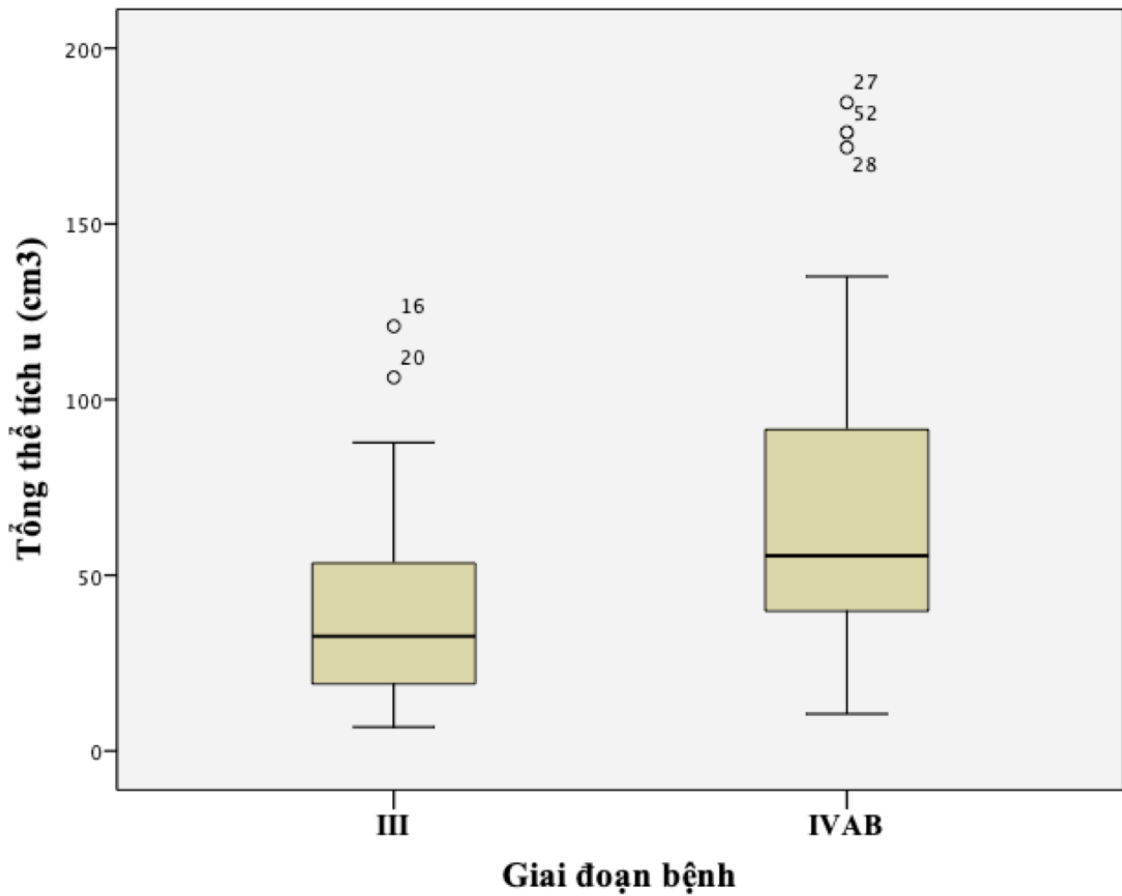
Biểu đồ 3.2. Phân bố thể tích hạch di căn theo giai đoạn hạch

Bảng 3.10. Tổng thể tích u theo giai đoạn bệnh

	III	IVAB	P
Trung vị (cm <sup>3</sup> )	32,7	55,5	0,004
Trung bình (cm <sup>3</sup> )	41,0	70,0	
Khoảng giới hạn (cm <sup>3</sup> )	6,8-120,9	10,5-184,6	

**Nhận xét:**

- Tổng thể tích u bao gồm u nguyên phát và hạch di căn tăng theo giai đoạn bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Mann-Whitney U.
- Có sự dao động lớn của tổng thể tích u trong cùng một giai đoạn bệnh. Đồng thời, có sự chònh lẩn giữa tổng thể tích u trong các giai đoạn bệnh III và IVAB.



Biểu đồ 3.3. Phân bố tổng thể tích u theo giai đoạn bệnh

### 3.2. Kết quả điều trị

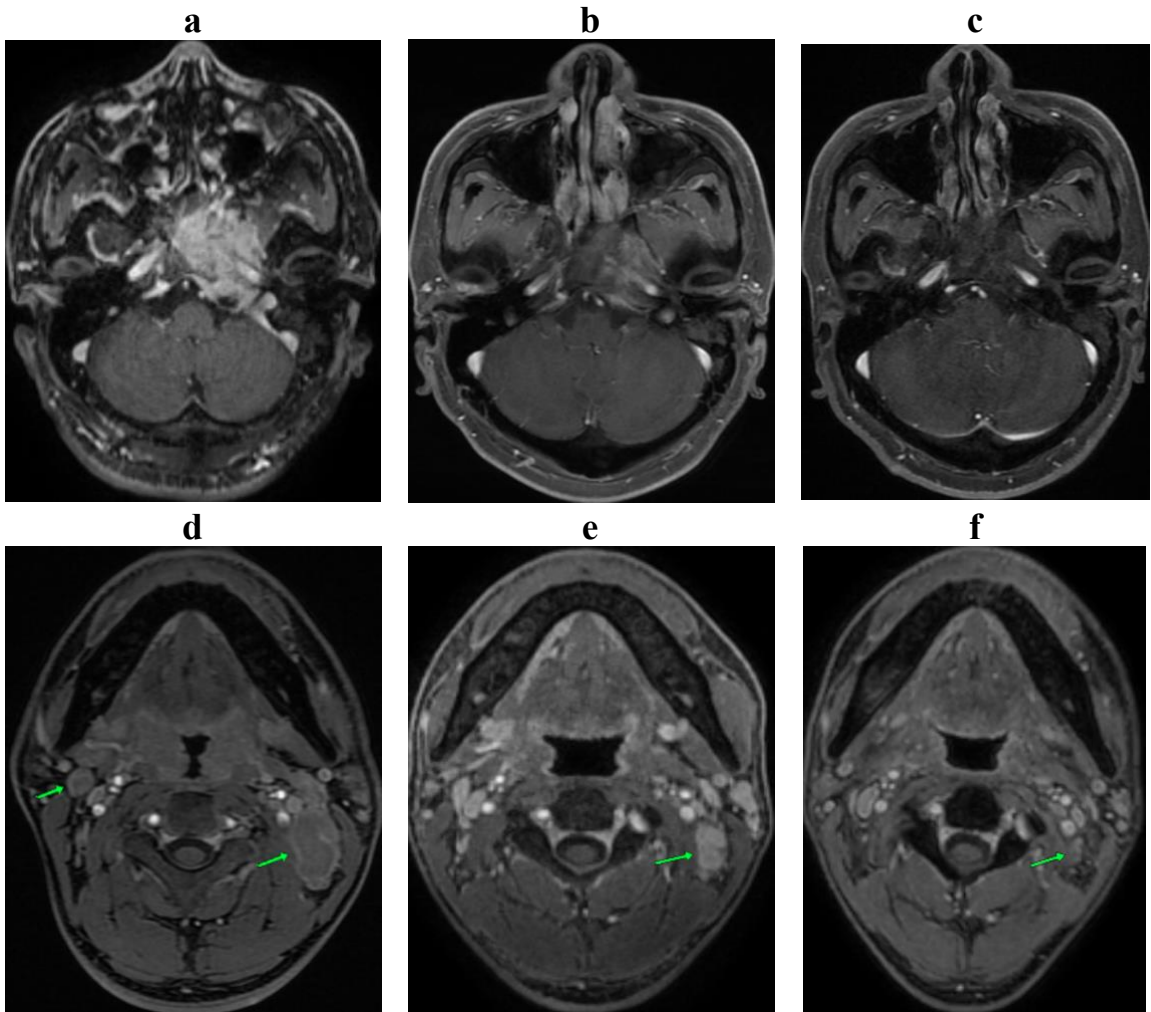
Bảng 3.11. Đặc điểm điều trị

	Số BN	%
<b>Xạ trị</b>		
- Đủ liều xạ trị 70 Gy	57	100
<b>Hóa chất</b>		
- Hóa xạ trị đồng thời với 3 đợt Cisplatin	57	100
Đủ liều	33	57,9
Giảm liều sau đợt 1 hoặc đợt 2	24	42,1
- Hóa chất bổ trợ 3 chu kỳ PF	53	93,0
- Hóa chất bổ trợ 2 chu kỳ PF	3	5,3
- Hóa chất bổ trợ 1 chu kỳ PF	1	1,8
<b>Thời gian xạ trị (ngày)</b>		
- Trung bình	51,6	
- Trung vị	51	
- Khoảng giới hạn	43 - 63	
<b>Thời gian theo dõi của nghiên cứu (tháng)</b>		
- Trung bình	38,4	
- Trung vị	37,4	
- Khoảng giới hạn	5,0 – 78,4	

#### Nhận xét:

- 100% BN nhận đủ liều xạ trị 70Gy với 3 đợt cisplatin, trong đó 33 BN (57,9%) nhận đủ liều cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>. 53 BN (93%) điều trị đủ 3 chu kỳ hóa chất bổ trợ PF. 4 BN điều trị 1-2 chu kỳ PF trong đó 3 BN từ chối điều trị tiếp, 1 BN xuất hiện viêm gan virus B cấp.

- Thời gian xạ trị trung bình là 51,6 ngày (43-63). Trung vị thời gian theo dõi của nghiên cứu là 37,4 tháng (5,0-78,4).



**Hình 3.4: Hình ảnh u nguyên phát đáp ứng sau kết thúc xạ trị 1 tháng và 4 tháng**

- BN Trần Chí K, BANC số 49, (a) hình ảnh u xâm lấn nền sọ bên trái, màng não vùng góc cầu tiểu não trái, dây V3 trái trên CHT T1W sau tiêm, (b) u đáp ứng một phần sau kết thúc xạ trị 1 tháng, còn 1 phần tổn thương ngấm thuốc, (c) u đáp ứng hoàn toàn sau kết thúc xạ trị 4 tháng (sau hóa trị hỗ trợ 1 tháng).
- BN Triệu Quang T, BANC số 57, (d) hình ảnh hạch di căn nhóm II 2 bên trên CHT T1W sau tiêm, (e) hạch đáp ứng một phần sau xạ trị 1 tháng, hạch nhóm IIb trái kích thước 12mm ngấm thuốc, (f) hạch đáp ứng hoàn toàn sau kết thúc xạ trị 4 tháng (sau hóa trị hỗ trợ 1 tháng).

Bảng 3.12. Tỷ lệ đáp ứng sau hóa xạ trị 1 tháng

	U nguyên phát		Hạch di căn		U và hạch di căn	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
Đáp ứng hoàn toàn	46	80,7	54	94,7	43	75,4
Đáp ứng một phần	11	19,3	3	5,3	14	24,6
Bệnh không thay đổi	0	0	0	0	0	0
Bệnh tiến triển	0	0	0	0	0	0

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của bệnh tương ứng là 75,4% và 24,6%. Không có trường hợp bệnh tiến triển và bệnh không thay đổi.

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của u nguyên phát tương ứng là 80,7% và 19,3%, của hạch di căn tương ứng là 94,7% và 5,3%.

Bảng 3.13. Tỷ lệ đáp ứng sau kết thúc xạ trị 4 tháng

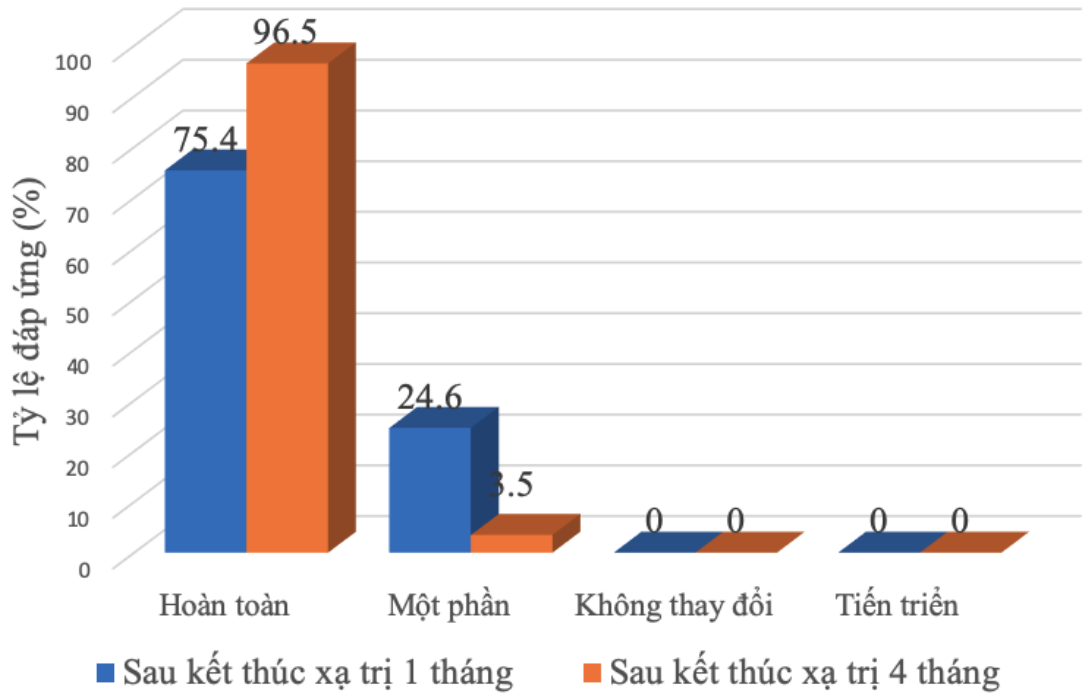
	U nguyên phát		Hạch di căn		U và hạch di căn	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
Đáp ứng hoàn toàn	55	96,5	57	100	55	96,5
Đáp ứng một phần	2	3,5	0	0	3	3,5
Bệnh không thay đổi	0	0	0	0	0	0
Bệnh tiến triển	0	0	0	0	0	0

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của bệnh tương ứng là 96,5% và 3,5%. Không có trường hợp bệnh tiến triển và bệnh không thay đổi.

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của u nguyên phát tương ứng là 96,5% và 3,5%, của hạch di căn tương ứng là 100% và 0%.

- Tỷ lệ đáp ứng tại 2 thời điểm 1 tháng và 4 tháng sau xạ trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định McNemar ( $P < 0,0001$ ).



**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ đáp ứng sau kết thúc xạ trị 1 tháng và 4 tháng**

*Bảng 3.14. Tỷ lệ sống thêm 24 tháng và 36 tháng*

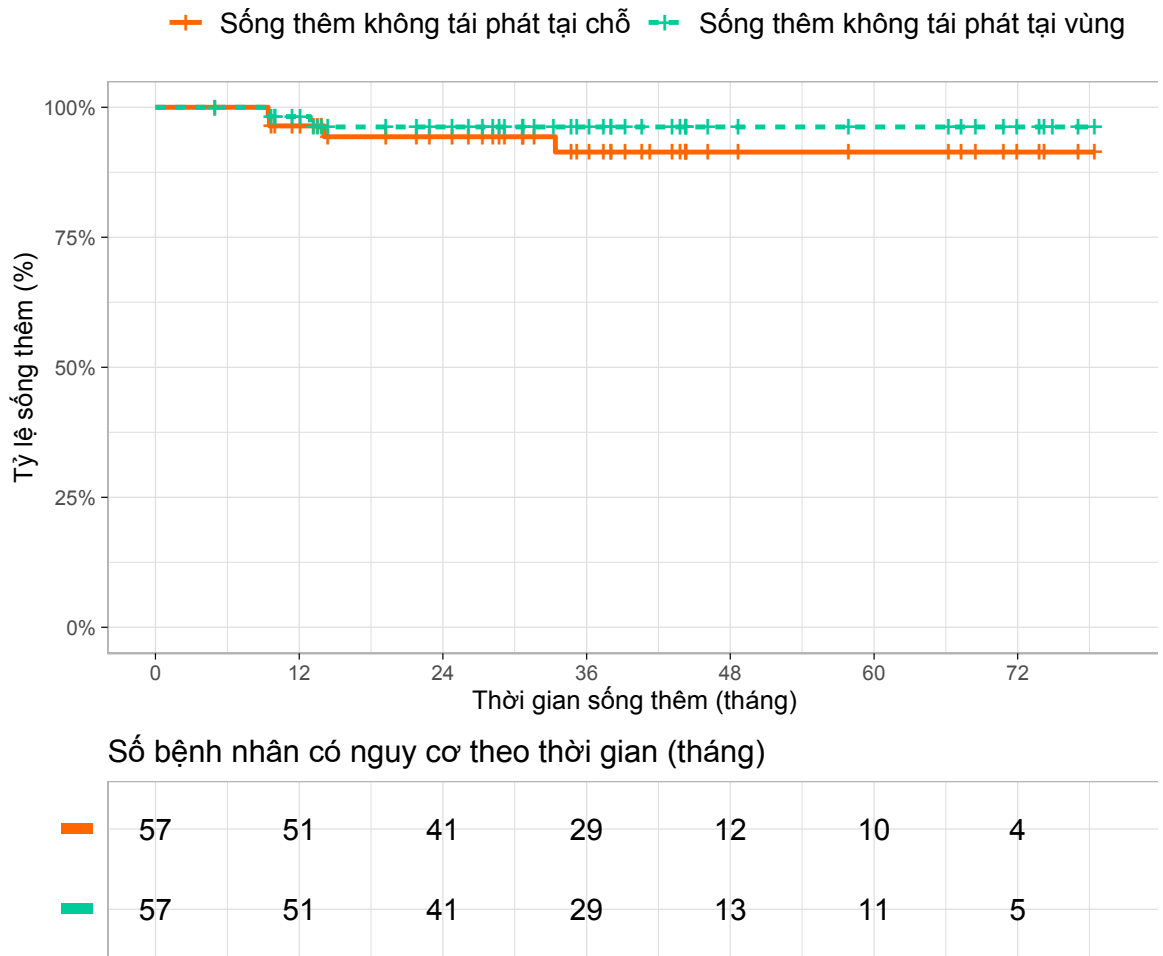
	24 tháng	95% CI	36 tháng	95% CI
Sống thêm không tái phát tại chỗ	94,3	83,4 – 98,1	91,4	78,1 – 96,8
Sống thêm không tái phát tại vùng	96,2	85,6 – 99,0	96,2	85,6 – 99,0
Sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng	92,4	80,8 – 97,1	89,4	75,8 – 95,5
Sống thêm không di căn xa	92,8	81,8 – 97,2	92,8	81,8 – 97,2
Sống thêm không bệnh	82,1	69,2 – 89,9	76,6	62,0 – 86,2
Sống thêm toàn bộ	91,0	79,7 – 96,2	83,0	68,3 – 91,3

Bảng 3.15. Các biến cố tái phát, di căn xa và tử vong

<b>Biến cố</b>	<b>Số BN</b>	<b>%</b>
<b>Tái phát</b>	5	8,8
Tại chỗ	4	7,0
Tại vùng	2	3,5
<b>Di căn xa</b>	4	7,0
Xương	1	1,8
Gan	2	3,5
Phổi	1	1,8
Vị trí khác	0	0
<b>Tử vong</b>	8	14,0
Tái phát tại chỗ-tại vùng	2	3,5
Di căn xa	3	5,3
Chảy máu vòm sau hoại tử	2	3,5
Suy kiệt sau hẹp động mạch cảnh trong	1	1,8
Thời gian tái phát trung bình (tháng)	15,8 (9,4-33,4)	
Thời gian di căn xa trung bình (tháng)	8,9 (6,0-11,9)	

**Nhận xét:**

- Thời điểm xảy ra tái phát, di căn xa chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu tiên, chỉ có 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ sau 33 tháng. Tái phát xảy ra trong trường điều trị GTV70 (4 BN) và GTV59.5 (1 BN là T1 với giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô vảy không sừng hóa).

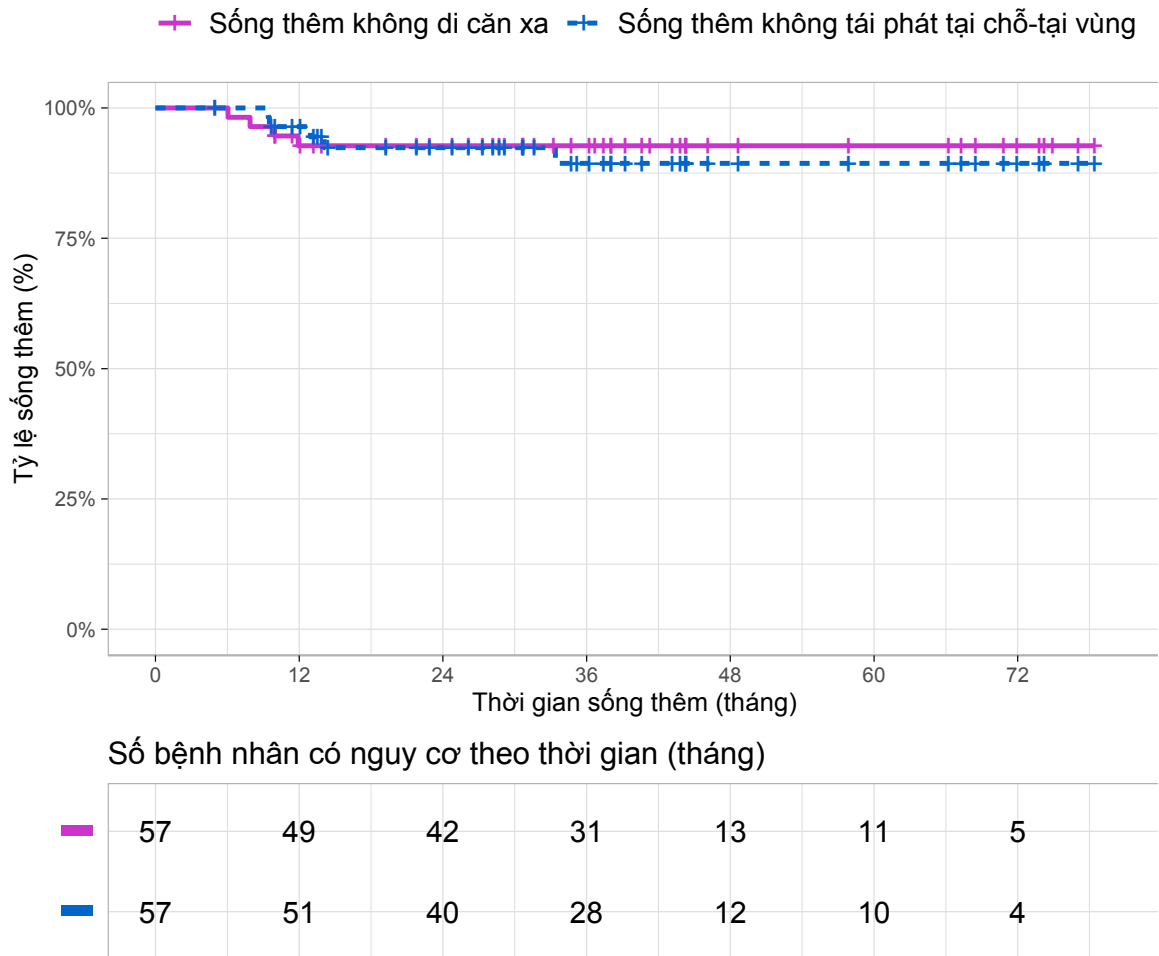


**Biểu đồ 3.5. Đường cong sống thêm không tái phát tại chỗ và sống thêm không tái phát tại vùng**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ, sống thêm không tái phát tại vùng 24 tháng tương ứng là 94,3% và 96,2%.
- Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ, sống thêm không tái phát tại vùng 36 tháng tương ứng là 91,4% và 96,2%.
- Trong đó, 4 bệnh nhân tái phát tại u: 3 BN là T4 và 1 BN là T1; 1 bệnh nhân tái phát tại hạch là N3b, 1 bệnh nhân tái phát tại u và hạch là T4N3a.

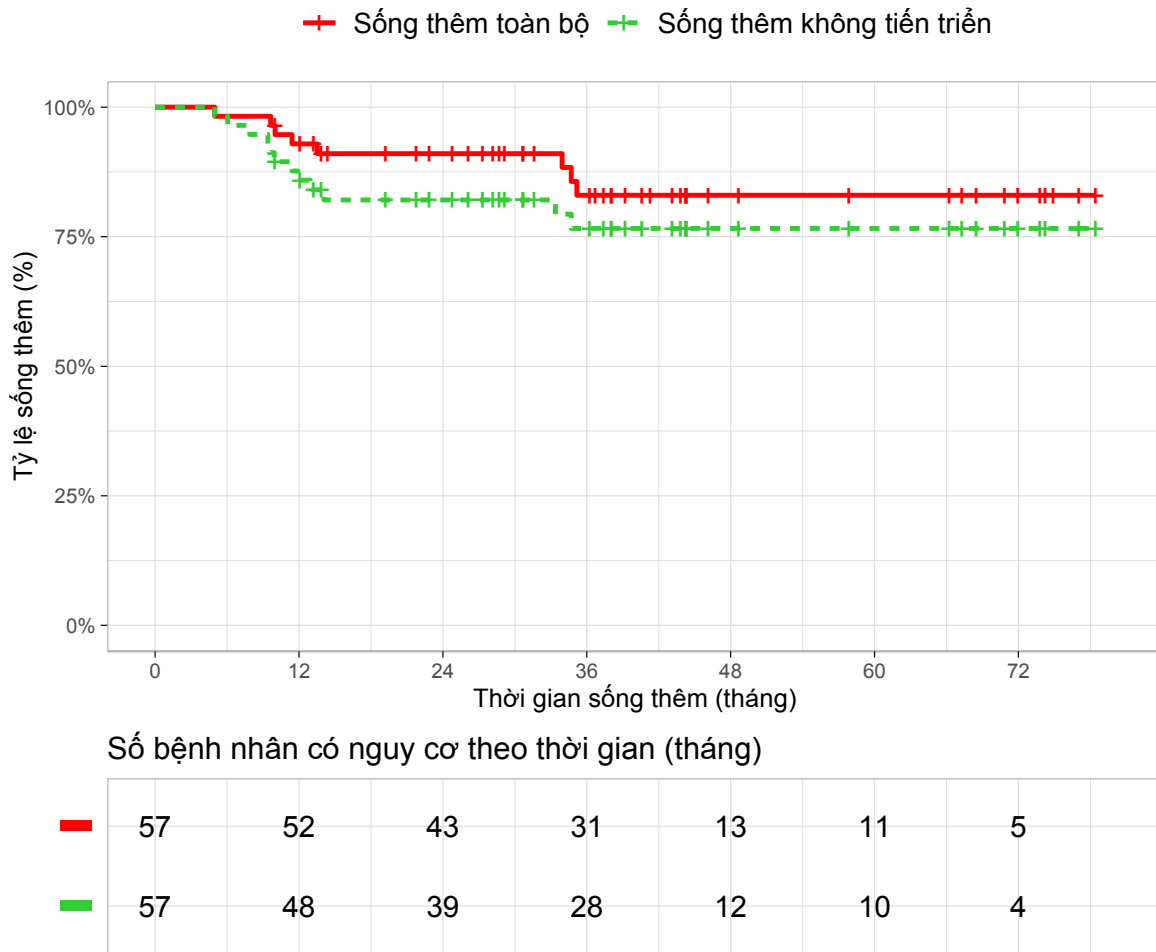




**Biểu đồ 3.6. Đường cong sống thêm không di căn xa và sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ sống thêm không di căn xa, sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng 24 tháng tương ứng là 92,8% và 92,4%.
- Tỷ lệ sống thêm không di căn xa, sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng 36 tháng tương ứng là 92,8% và 89,4%.
- Trong đó, 4 bệnh nhân di căn xa: 1 BN di căn xương là T1N3b, 2 BN di căn gan là T1-2N3a, 1 BN di căn phổi là T4N2



**Biểu đồ 3.7. Đường cong sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh 24 tháng tương ứng là 91,0% và 82,1%.
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh 36 tháng tương ứng là 83% và 76,6%.
- Trong đó, 8 bệnh nhân tử vong: 3 BN di căn xa, 2 tái phát u ở nội sọ, 2 chảy máu sau hoại tử vòm là T3-4, 1 suy kiệt sau hẹp động mạch cảnh trong sau 36 tháng.

Bảng 3.16. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo giai đoạn T

Tỷ lệ sống thêm (%)	Giai đoạn T				
	T1 (n=15)	T2 (n=5)	T3 (n=18)	T4 (n=19)	P
ST không tái phát tại chỗ	90,9	100	100	81,5	0,137
ST không di căn xa	86,7	80,0	100	94,4	0,331
ST không bệnh	71,1	80,0	87,4	72,4	0,539
ST toàn bộ	90,9	75,0	87,4	84,2	0,662

**Nhận xét:**

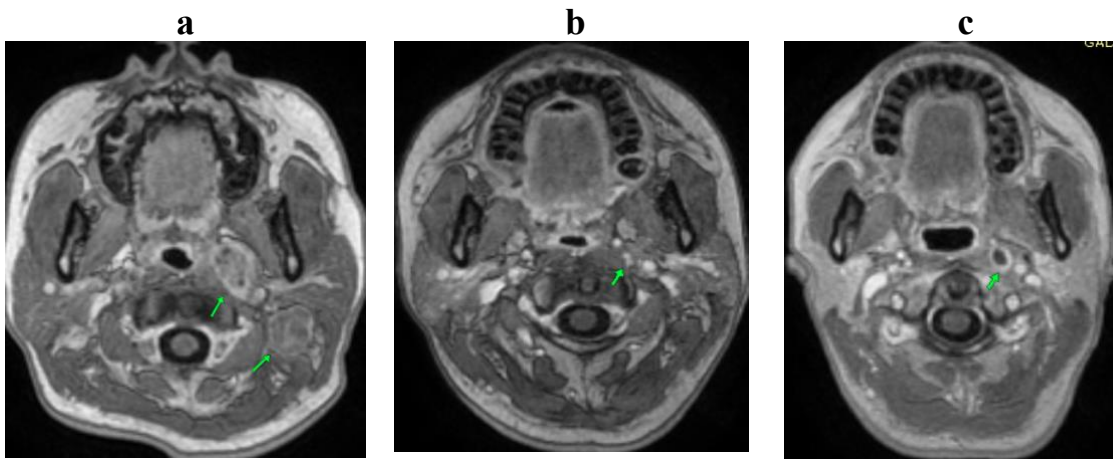
- Các tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn T có sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $P > 0,05$ ). Tuy nhiên, trong 4 bệnh nhân tái phát tại chỗ có 3 bệnh nhân ở giai đoạn T4, 1 bệnh nhân ở giai đoạn T1.

Bảng 3.17. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo giai đoạn N

Tỷ lệ sống thêm (%)	Giai đoạn N			
	N1 (n=15)	N2 (n=30)	N3 (n=12)	P
ST không tái phát tại vùng	100	100	82,5	<b>0,023</b>
ST không di căn xa	100	96,7	74,1	<b>0,023</b>
ST không bệnh	83,0	86,4	46,9	<b>0,020</b>
ST toàn bộ	83,0	90,0	80,8	0,901

**Nhận xét:**

- Sống thêm không tái phát tại vùng, ST không di căn xa và ST không bệnh theo giai đoạn N có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,05$ ). 2 BN tái phát tại vùng ở giai đoạn N3; 4 BN di căn xa bao gồm 3 BN ở giai đoạn N3, 1 BN ở giai đoạn N2; 12 BN có tái phát tại chỗ-tại vùng hoặc/và di căn xa hoặc/và tử vong bao gồm 6 BN là N3, 4 BN là N2 và 2 BN là N1.



**Hình 3.5. Hình ảnh tái phát hạch sau hầu**

BN Lê Thị B, BANC số 51

(a) Hình ảnh hạch di căn nhóm II, VII trái trên CHT T1W sau tiêm tại thời điểm chẩn đoán bệnh 2/2017.

(b) Hình ảnh hạch đáp ứng hoàn toàn sau điều trị tại thời điểm 9/2017.

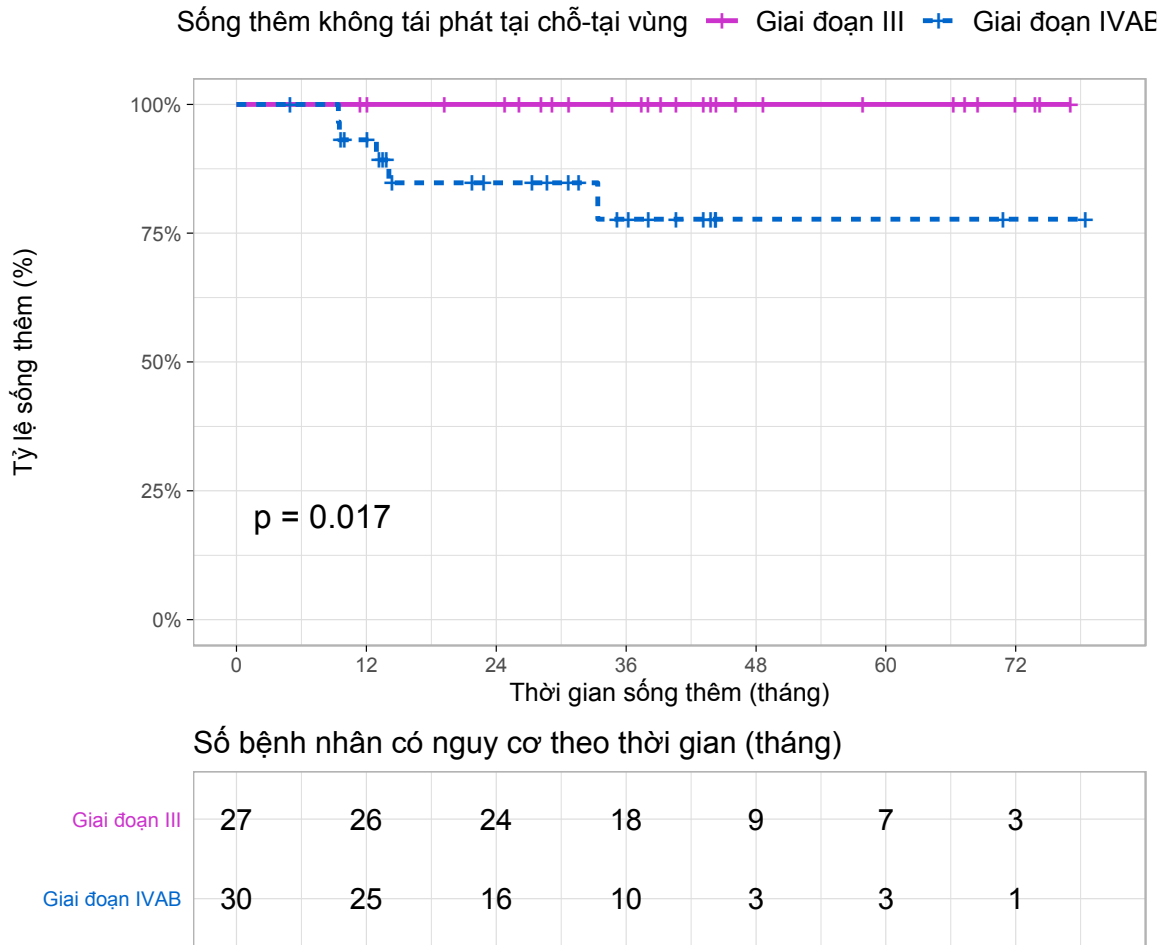
(c) Hình ảnh hạch nhóm VII trái tái phát kích thước 8mm, có hoại tử trong hạch tại thời điểm 3/2018.

*Bảng 3.18. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo giai đoạn bệnh*

Tỷ lệ sống thêm (%)	Giai đoạn bệnh		
	III (n=27)	IVAB (n=30)	P
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng	100	77,7	0,017
ST không di căn xa	100	85,9	0.046
ST không bệnh	91,2	62,6	0,009
ST toàn bộ	91,2	74,6	0,123

**Nhận xét:**

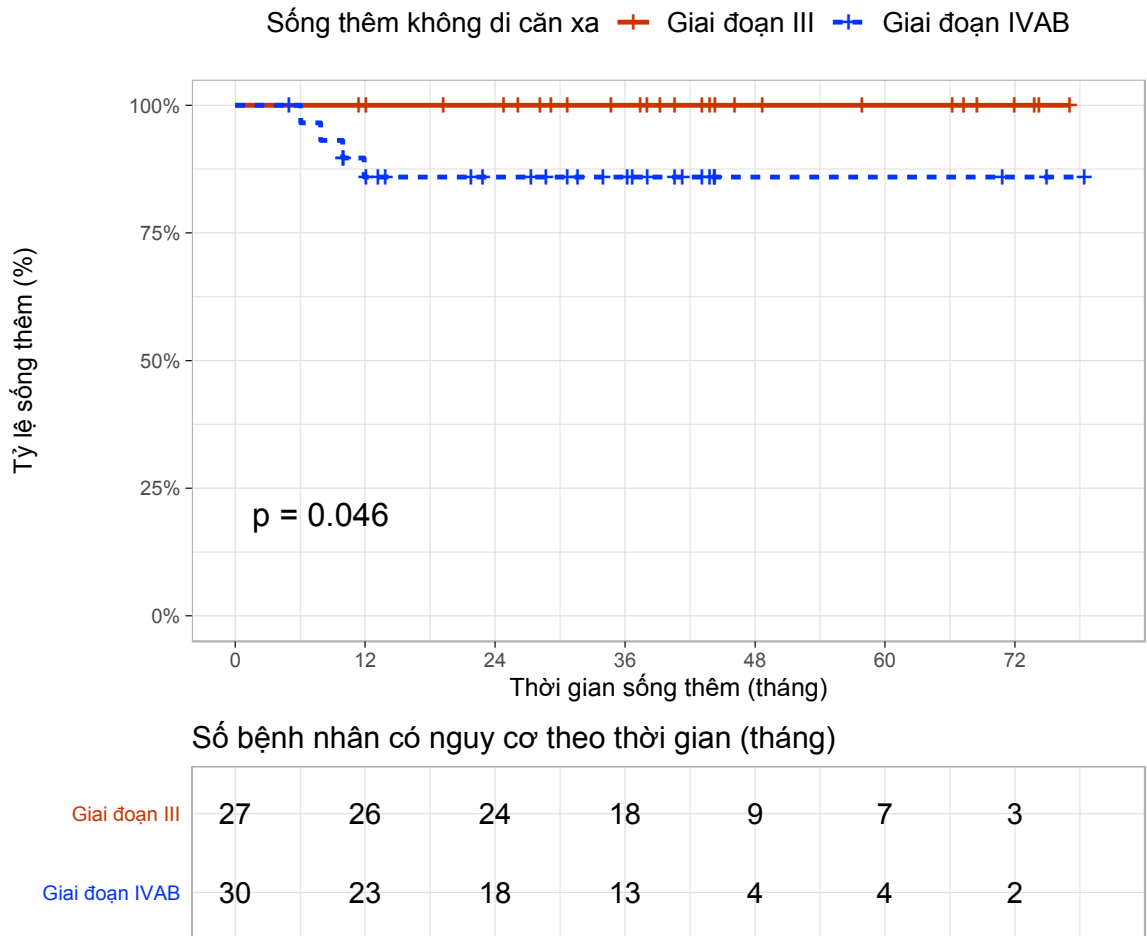
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không di căn xa, ST không bệnh cao hơn ở nhóm BN giai đoạn III so với giai đoạn IVAB ( $p < 0,05$ ). ST toàn bộ không có sự khác biệt ( $p = 0,123$ ).



**Biểu đồ 3.8. Đường cong sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng theo giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:**

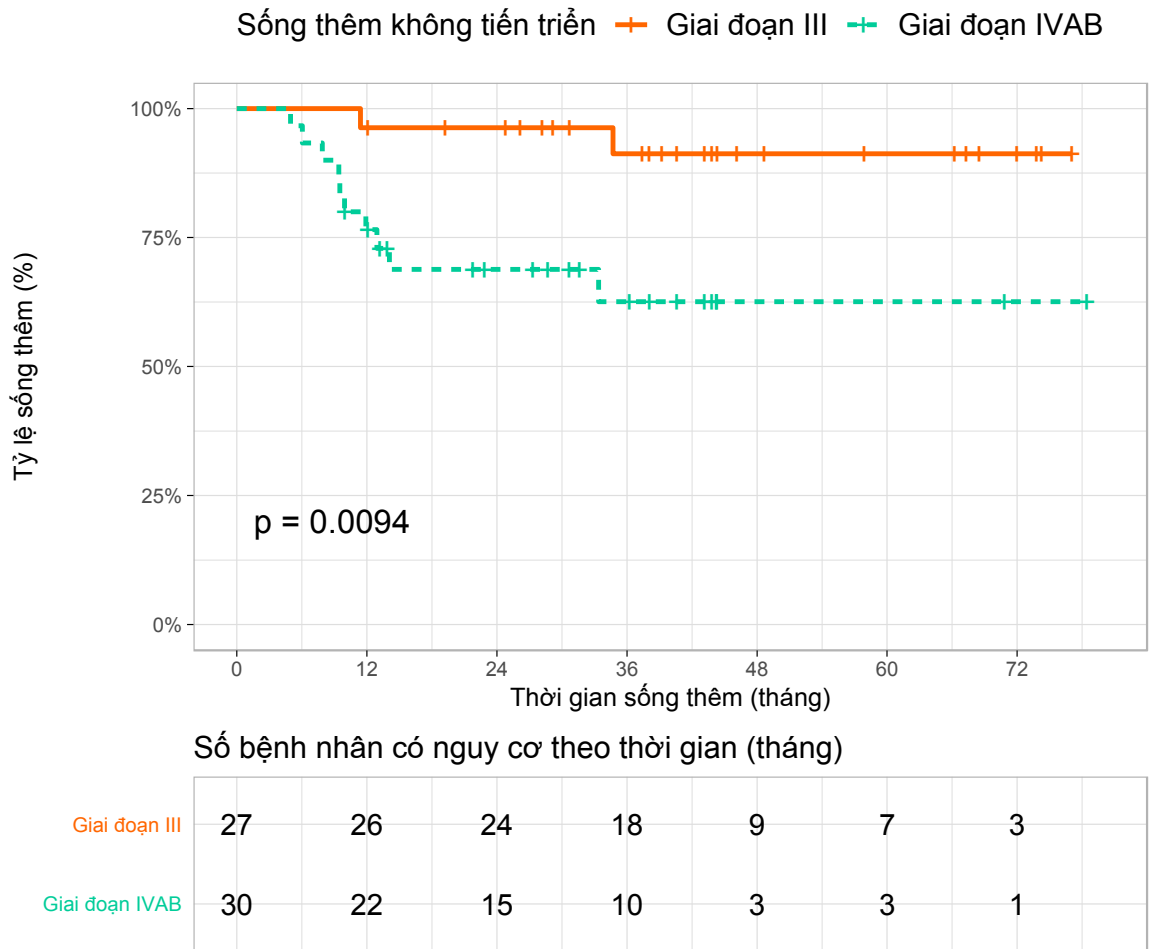
- Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng ở nhóm bệnh nhân giai đoạn III cao hơn giai đoạn IVAB ( $p = 0,017$ ).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng ở giai đoạn III là 100% so với 77,7% ở giai đoạn IVAB.
- Trong thời gian theo dõi, không có bệnh nhân ở giai đoạn III tái phát tại chỗ-tại vùng, tất cả 5 bệnh nhân tái phát tại chỗ-tại vùng đều ở giai đoạn IVAB.



**Biểu đồ 3.9. Đường cong sống thêm không di căn xa  
theo giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:**

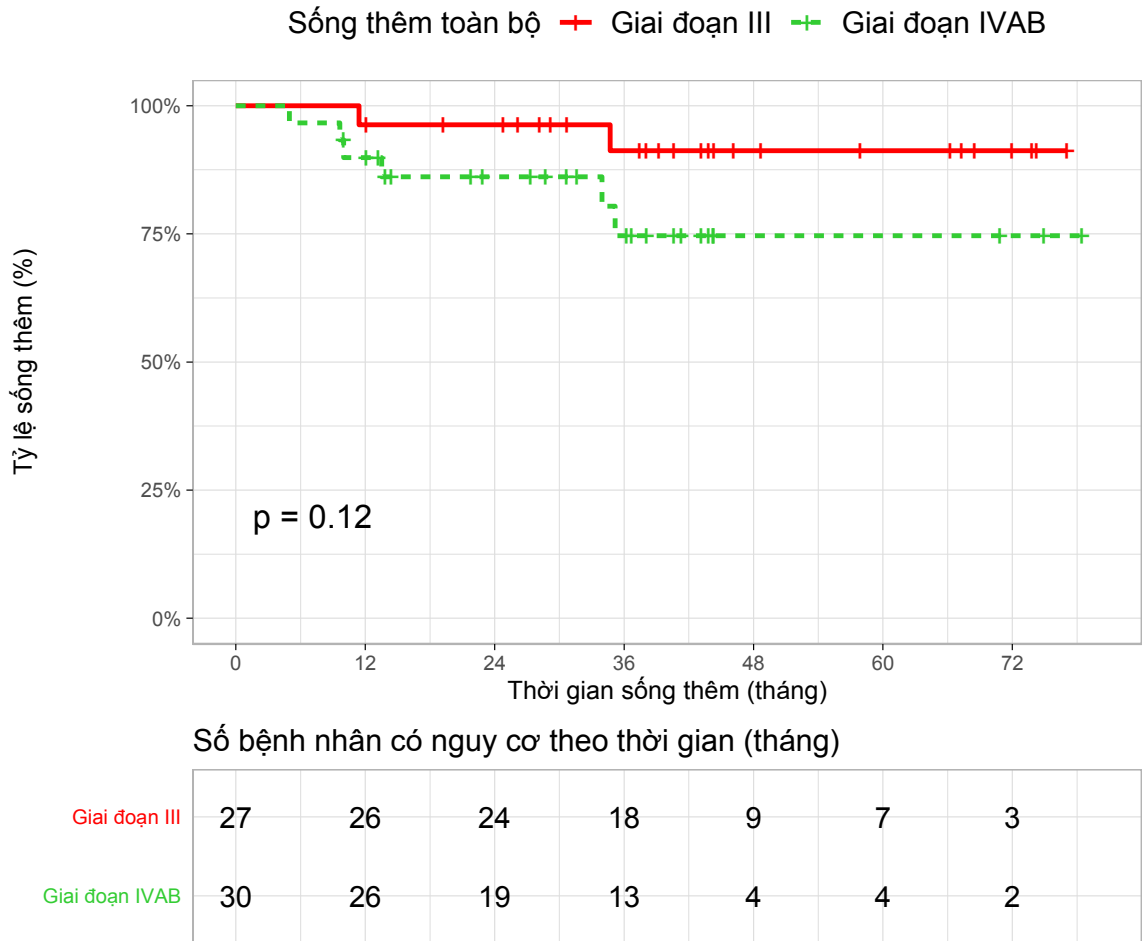
- Tỷ lệ sống thêm không di căn xa ở nhóm bệnh nhân giai đoạn III cao hơn giai đoạn IVAB ( $p = 0,046$ ).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không di căn xa ở giai đoạn III là 100% so với 85,9% ở giai đoạn IVAB.
- Trong thời gian theo dõi, không có bệnh nhân ở giai đoạn III di căn xa, tất cả 4 bệnh nhân di căn xa đều ở giai đoạn IVAB.



**Biểu đồ 3.10. Đường cong sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh ở nhóm bệnh nhân giai đoạn III cao hơn giai đoạn IVAB ( $p = 0,009$ ).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không bệnh ở giai đoạn III là 91,2% so với 62,6% ở giai đoạn IVAB.
- Trong thời gian theo dõi, có 2 BN ở giai đoạn III và 10 bệnh nhân ở giai đoạn IVAB có biến cố sống thêm không bệnh.



**Biểu đồ 3.11. Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân giai đoạn III không có sự khác biệt so với giai đoạn IVAB ( $p = 0,123$ ).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không tiến triển ở giai đoạn III là 91,2% so với 74,6% ở giai đoạn IVAB.
- Mặc dù không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,123$ ), tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân giai đoạn III có xu hướng cao hơn giai đoạn IVAB.



*Bảng 3.19. Diện tích dưới đường cong ROC (AUC) của tổng thể tích u và giai đoạn bệnh tiên lượng cho kết quả sống thêm*

Sống thêm	Giai đoạn bệnh		Tổng thể tích u	
	AUC	P	AUC	P
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng	0,817	0,020	0,819	0,019
ST không di căn xa	0,854	0,019	0,840	0,024
ST không bệnh	0,750	0,008	0,765	0,005
ST toàn bộ	0,615	0,301	0,684	0,098

**Nhận xét:**

- Diện tích dưới đường cong ROC của giai đoạn bệnh và tổng thể tích u có giá trị gần tương đương nhau và có ý nghĩa tiên lượng cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không di căn xa, ST không bệnh ( $P < 0,05$ ). Tuy nhiên, chưa có ý nghĩa tiên lượng cho ST toàn bộ.

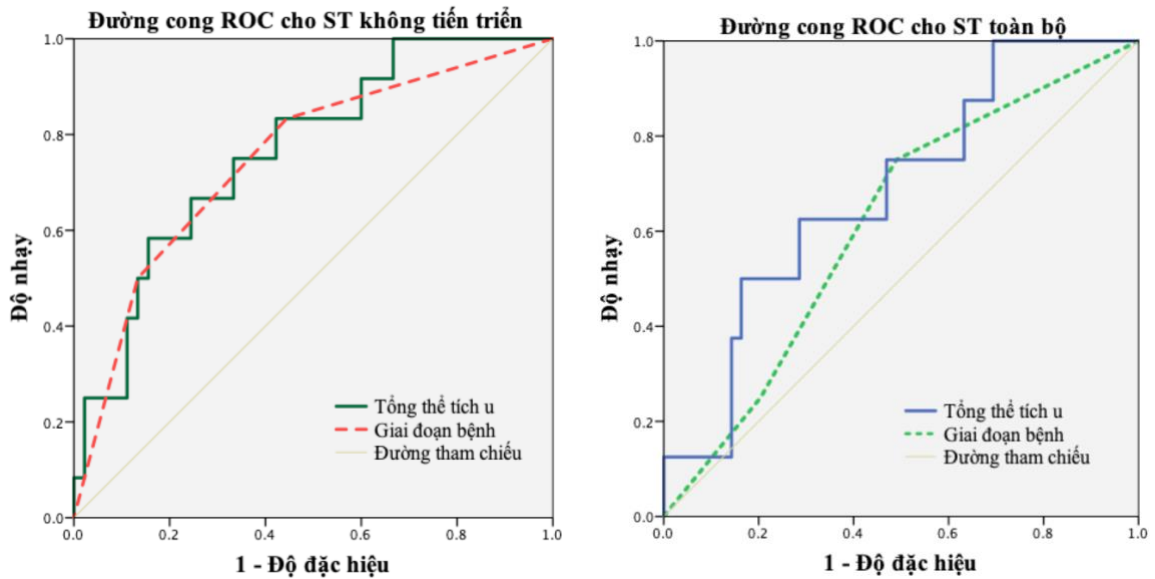
*Bảng 3.20. Ngưỡng tổng thể tích u tối ưu tiên lượng cho kết quả sống thêm*

Sống thêm	Ngưỡng TTTU	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng	77,8 cm <sup>3</sup> (60 cm <sup>3</sup> )	80 (80)	80,8 (71,2)
ST không di căn xa	89,6 cm <sup>3</sup>	75,0	86,8
ST không bệnh	60 cm <sup>3</sup>	66,7	75,6
ST toàn bộ	60 cm <sup>3</sup>	62,5	71,4

**Nhận xét:**

- Mặc dù tổng thể tích u chưa có ý nghĩa tiên lượng cho ST toàn bộ, ngưỡng tối ưu 60 cm<sup>3</sup> vẫn được đưa vào phân tích đơn biến và đa biến.

- Ngưỡng 60 cm<sup>3</sup> cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 71,2% được đưa vào cho phân tích đơn biến và đa biến, mặc dù ngưỡng tổng thể tích u tối ưu là 77,8 cm<sup>3</sup>.



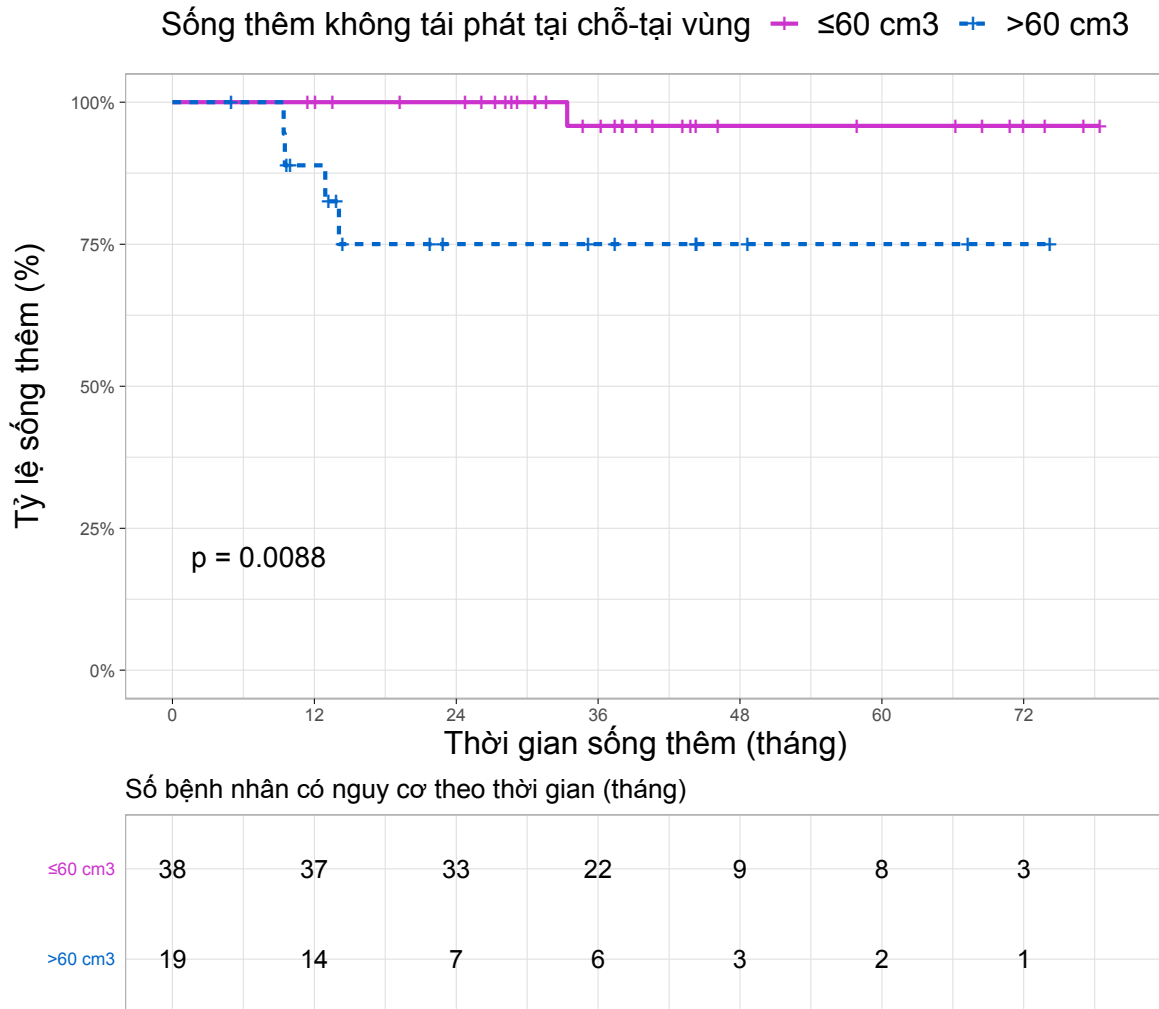
**Biểu đồ 3.12. Đường cong ROC của giai đoạn bệnh và tổng thể tích u tiên lượng cho kết quả sống thêm**

*Bảng 3.21. Tỷ lệ sống thêm 36 tháng theo tổng thể tích u*

Tỷ lệ sống thêm (%)	Tổng thể tích u (cm <sup>3</sup> )				P
	≤ 60	>60	≤ 89,6	>89,6	
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng	95,8	75,0	-	-	0,009
ST không di căn xa	-	-	97,9	66,7	0,001
ST không bệnh	86,8	55,4	-	-	0,002
ST toàn bộ	90,6	67,1	-	-	0,041

**Nhận xét:**

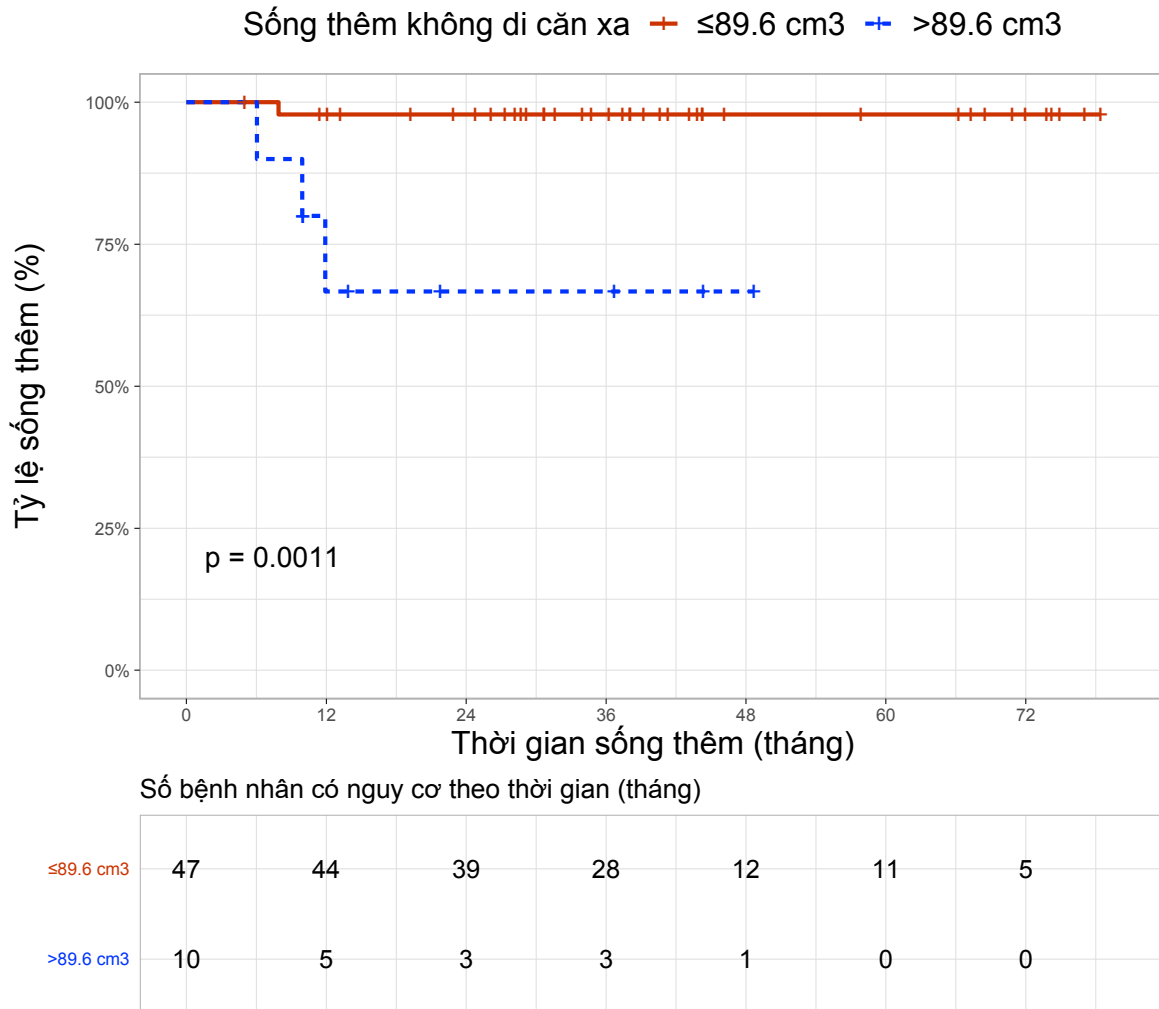
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không bệnh và ST toàn bộ cao hơn ở nhóm BN có TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> so với TTTU > 60 cm<sup>3</sup> (p<0,05), cho ST không di căn xa cao hơn ở nhóm TTTU ≤ 89,6 cm<sup>3</sup> so với TTTU > 89,6 cm<sup>3</sup> (p=0,001).



**Biểu đồ 3.13. Đường cong sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng theo ngưỡng tổng thể tích u**

**Nhận xét:**

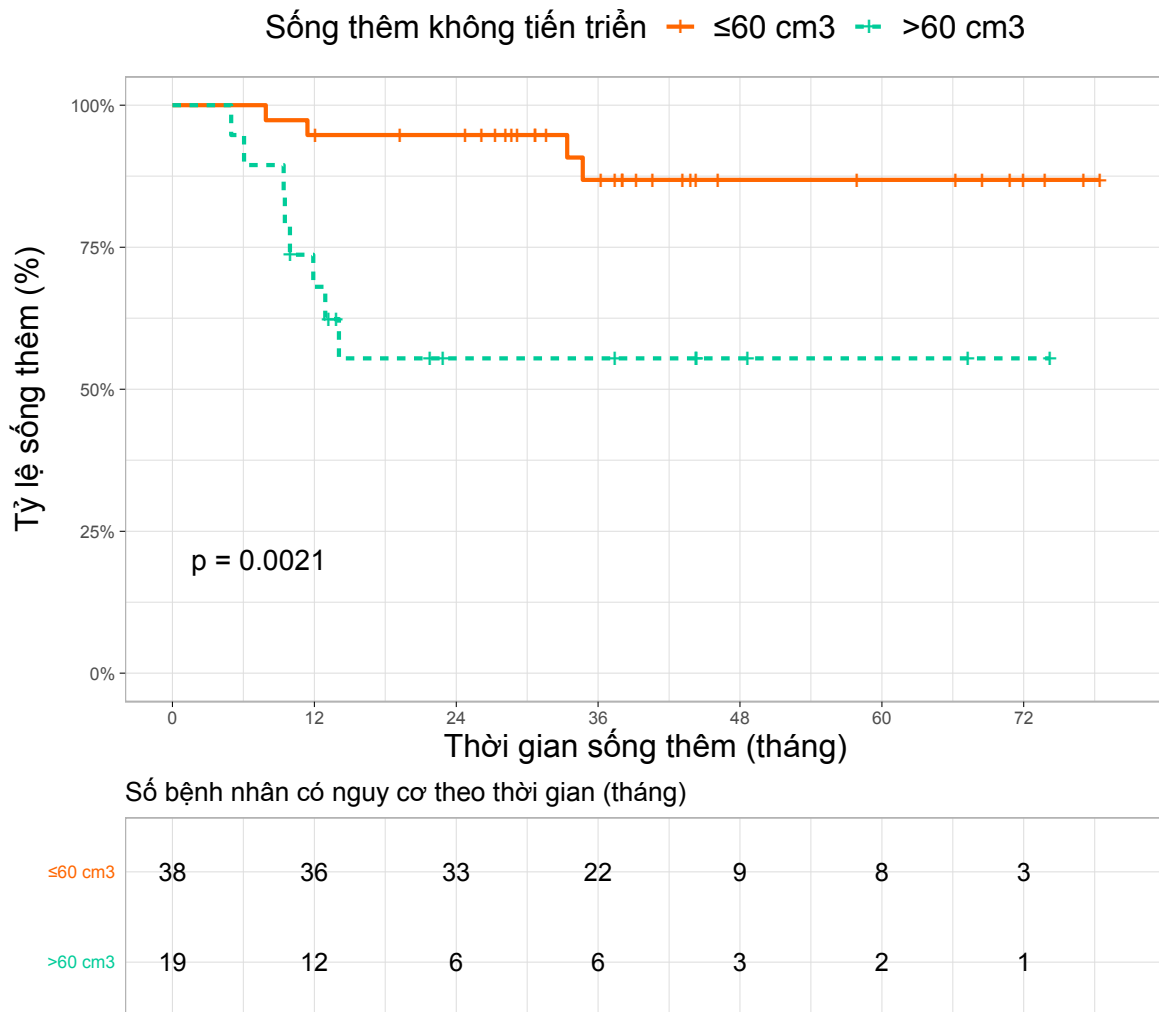
- Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng cao hơn ở nhóm BN có TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> so với TTTU > 60 cm<sup>3</sup> (p=0,009).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng ở nhóm BN có TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> là 95,8% so với 75% ở TTTU > 60 cm<sup>3</sup>.
- Trong thời gian theo dõi, có 1 bệnh nhân với TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> và 4 bệnh nhân ở nhóm TTTU > 60 cm<sup>3</sup> tái phát tại chỗ-tại vùng.



**Biểu đồ 3.14. Đường cong sống thêm không di căn xa theo ngưỡng tổng thể tích u**

**Nhận xét:**

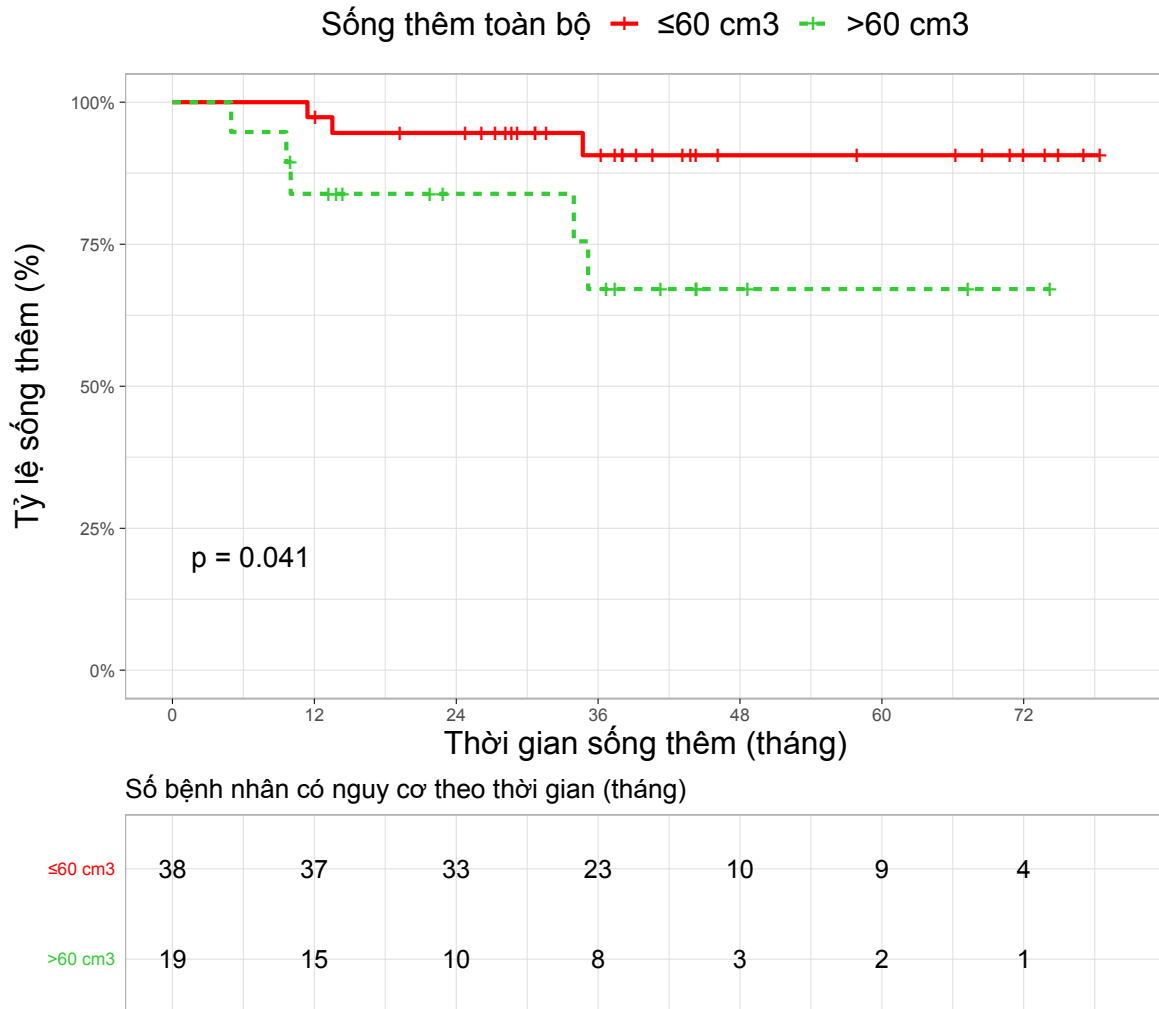
- Tỷ lệ sống thêm không di căn xa cao hơn ở nhóm BN có TTTU  $\leq 89,6 \text{ cm}^3$  so với TTTU  $> 89,6 \text{ cm}^3$  ( $p=0,001$ ).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không di căn xa ở nhóm BN có TTTU  $\leq 89,6 \text{ cm}^3$  là 97,9% so với 66,7% ở TTTU  $> 89,6 \text{ cm}^3$ .
- Trong thời gian theo dõi, có 1 bệnh nhân với TTTU  $\leq 89,6 \text{ cm}^3$  và 3 bệnh nhân ở nhóm TTTU  $> 89,6 \text{ cm}^3$  di căn xa.



**Biểu đồ 3.15. Đường cong sống thêm không bệnh theo ngưỡng tổng thể tích u**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh cao hơn ở nhóm BN có TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> so với TTTU > 60 cm<sup>3</sup> (p=0,002).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không bệnh ở nhóm BN có TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> là 86,8% so với 55,4% ở TTTU > 60 cm<sup>3</sup>.
- Trong thời gian theo dõi, có 4 bệnh nhân với TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> và 8 bệnh nhân ở nhóm TTTU > 60 cm<sup>3</sup> có biến cố sống thêm không bệnh.



**Biểu đồ 3.16. Đường cong sống thêm toàn bộ theo ngưỡng tổng thể tích u**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn ở nhóm BN có TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> so với TTTU > 60 cm<sup>3</sup> (p=0,041).
- Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm toàn bộ ở nhóm BN có TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> là 90,6% so với 67,1% ở TTTU > 60 cm<sup>3</sup>.
- Trong thời gian theo dõi, có 3 bệnh nhân với TTTU ≤ 60 cm<sup>3</sup> và 5 bệnh nhân ở nhóm TTTU > 60 cm<sup>3</sup> tử vong.

Bảng 3.22. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm

	<b>Biến</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
ST không bệnh	TTTU ( $\leq 60\text{cm}^3$ , $>60\text{cm}^3$ )	5,170	1,564 - 19,433	<b>0,007</b>
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	3,807	0,998 - 20,798	0,050
	Tuổi ( $\leq 45$ , $>45$ )	1,429	0,413 - 4,687	0,560
	Giới (Nam, Nữ)	2,045	0,599 - 6,779	0,244
ST không tái phát tại chỗ-tại vùng	TTTU ( $\leq 60\text{cm}^3$ , $>60\text{cm}^3$ )	8,909	1,282 - 115,427	<b>0,026</b>
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	7,369	0,660- 1012,56	0,114
	Tuổi ( $\leq 45$ , $>45$ )	0,802	0,074 - 4,970	0,824
	Giới (Nam, Nữ)	3,769	0,655 - 26,963	0,134
ST không di căn xa	TTTU( $\leq 89,6\text{cm}^3$ , $>89,6\text{cm}^3$ )	8,223	1,296 - 90,281	<b>0,026</b>
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	4,250	0,311 - 597,954	0,299
	Tuổi ( $\leq 45$ , $>45$ )	0,777	0,074 - 4,889	0,796
	Giới (Nam, Nữ)	2,326	0,349 - 16,049	0,362
ST toàn bộ	TTTU ( $\leq 60\text{cm}^3$ , $>60\text{cm}^3$ )	3,183	0,815 - 14,190	0,095
	Giai đoạn bệnh (III, IVAB)	2,226	0,498 - 12,966	0,299
	Tuổi ( $\leq 45$ , $>45$ )	0,864	0,194 - 3,371	0,835
	Giới (Nam, Nữ)	1,237	0,272 - 5,070	0,769

**Nhận xét:**

- Chọn mốc 45 tuổi để phân tích đa biến do nhiều nghiên cứu trước đã thực hiện và trung vị tuổi trong nghiên cứu này là 44 tuổi.

- TTTU ( $\leq 60\text{cm}^3$ ,  $>60\text{cm}^3$ ) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng. TTTU ( $\leq 89,6\text{cm}^3$ ,  $>89,6\text{cm}^3$ ) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không di căn xa.

- Giai đoạn bệnh, tuổi, giới không phải là yếu tố tiên lượng độc lập.

- Với ST toàn bộ, TTTU không phải là yếu tố tiên lượng độc lập mặc dù có xu hướng ảnh hưởng lớn nhất trong các yếu tố phân tích đa biến

### 3.3. Độc tính của phác đồ

Bảng 3.23. Độc tính cấp trên hệ tạo máu và chức năng gan thận

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Hệ tạo máu	14 (24,6%)	22 (38,6%)	16 (28,1%)	5 (8,8%)	0 (0%)
Giảm bạch cầu	17	20	16	3	0
Giảm bạch cầu hạt	9	15	11	5	0
Giảm huyết sắc tố	34	14	1	0	0
Giảm tiểu cầu	20	1	0	1*	0
Sốt giảm bạch cầu hạt	-	-	1	2	0
Chức năng thận	(21,1%)	(1,8%)	(0%)	(0%)	(0%)
Tăng creatinine máu	12	1	0	0	0
Chức năng gan	30 (52,6%)	5 (8,8%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	0 (0%)
Tăng GOT, GPT máu	29	4	1	1**	0
Tăng bilirubin máu	17	2	1	0	0
(*) BN mắc bệnh sốt xuất huyết giảm tiểu cầu trong quá trình hóa xạ trị, (**) BN có HBsAg (+) và chức năng gan bình thường trước điều trị, xảy ra viêm gan virus B cấp sau chu kỳ 1 hóa trị hỗ trợ PF .					

#### Nhận xét:

- Tỷ lệ độc tính cấp trên hệ tạo máu độ 2, 3 và 4 tương ứng là 38,6%, 28,1% và 8,8%, không có độc tính độ 5. Trong đó, độc tính cấp độ 3, 4 chủ yếu là giảm bạch cầu hạt.

- Không có độc tính cấp độ 3, 4, 5 trên chức năng thận.

- Độc tính chủ yếu trên chức năng gan là độ 1 (52,6%), độ 2, 3 và 4 tương ứng là 8,8%, 1,8% và 1,8%. Không có độc tính cấp độ 5.



Bảng 3.24. Độc tính cấp ngoài hệ tạo máu

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Sụt cân	34 (59,6%)	13 (22,8%)	6 (10,5%)	0 (0%)	-
Hệ tiêu hóa	7 (12,3%)	38 (66,7%)	12 (21,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Buồn nôn	32	12	6	-	-
Nôn	29	9	5	0	0
Viêm niêm mạc	9	37	11	0	0
Viêm da	44 (77,2%)	11 (19,3%)	2 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Rụng tóc	29 (50,9%)	28 (49,1%)	-	-	-
Hệ thần kinh	34 (59,6%)	14 (24,6%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0 (0%)
Tê bì chân tay	35	13	1	0	0
Đột quỵ nhồi máu	0	1*	0	0	0
(*) BN không có tiền sử gia đình và các yếu tố nguy cơ liên quan đến đột quỵ, xảy ra sau khi truyền chu kỳ 3 hóa trị hỗ trợ PF.					

**Nhận xét:**

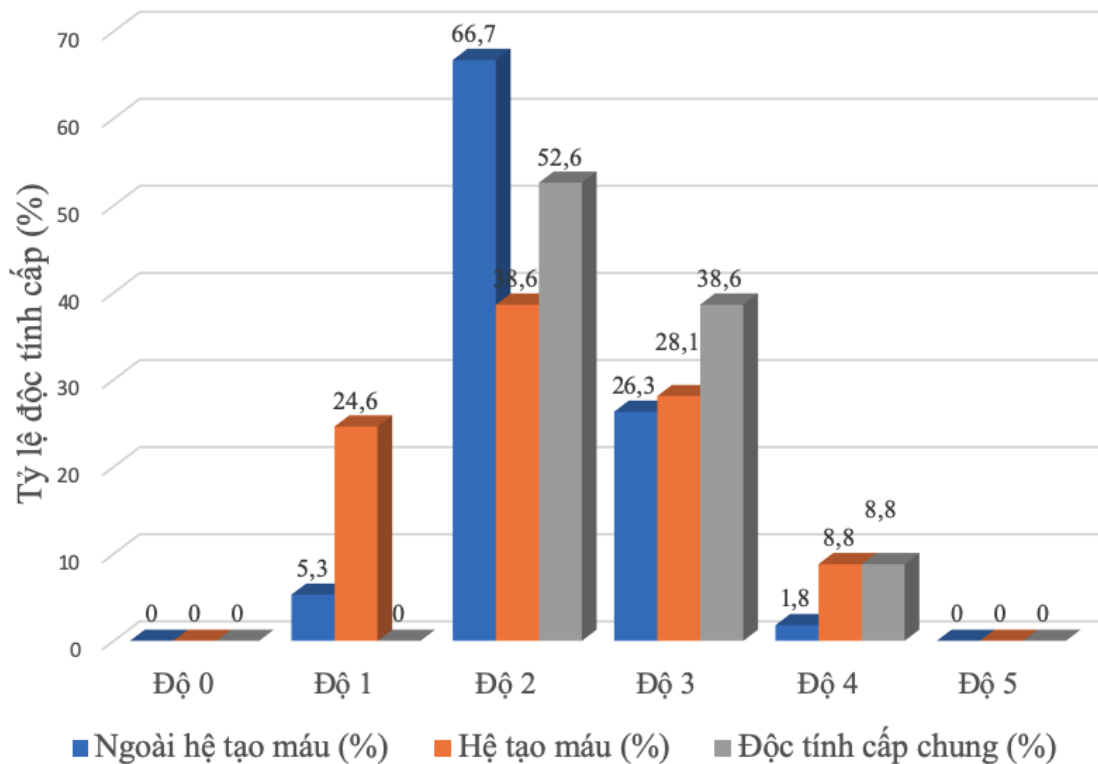
- Không có độc tính cấp độ 4, 5 ngoài hệ tạo máu và chức năng gan thận. Độ 3 xảy ra chủ yếu là viêm niêm mạc (19,3%) và sụt cân (10,5%).
- Sụt cân độ 1 chiếm 59,6%, độ 2 chiếm 22,8%, độ 3 chiếm 10,5%.
- Viêm niêm mạc hầu độ 2 chiếm chủ yếu với 64,9%, độ 3 chiếm 19,3%.
- Tê bì chân tay độ 1, 2 gây ra bởi bệnh lý thần kinh do hóa chất tương ứng là 59,6% và 22,8%. 1 BN có độc tính độ 3.

Bảng 3.25. Tổng kết độc tính cấp trên hệ tạo máu và ngoài hệ tạo máu

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Hệ tạo huyết	14 (24,6%)	22 (38,6%)	16 (28,1%)	5 (8,8%)	0 (0%)
Ngoài hệ tạo huyết	3 (5,3%)	38 (66,7%)	15 (26,3%)	1 (1,8%)	0 (0%)
Tổng	0 (0%)	25 (43,9%)	27 (47,4%)	5 (8,8%)	0 (0%)

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ độc tính cấp độ 3, 4 là 47,4% và 8,8%. Độc tính độ 4 chủ yếu xảy ra trên hệ tạo huyết. Không có độc tính độ 5.

**Biểu đồ 3.17. Tỷ lệ độc tính cấp của 57 bệnh nhân nghiên cứu**

Bảng 3.26. Độc tính muộn

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Da					
Thiếu sản da	30	0	0	-	-
Giãn mao mạch	3	0	-	-	-
Khô miệng	31	6	0	-	-
Nhược giáp	22	0	0	0	0
Hoại tử vòm	-	0	0	2	0
Chảy máu vòm	0	0	0	0	2
Giảm thính lực	6	1*	0	0	-
Hẹp động mạch cảnh	0	0	0	1	0
Co rút cơ cổ	8	0	0	0	0
Khít hàm	2**	0	0	-	-
Hoại tử thùy thái dương	0	0	0	0	0
Số BN có độc tính muộn	37 (64,9%)	7 (12,3%)	0 (0%)	1 (1,8%)	2 (3,5%)
(*) BN xuất hiện điếc đột ngột 1 bên tai tại thời điểm 6 năm sau điều trị. (**) 1 BN khít hàm độ 1 trước điều trị.					

**Nhận xét:**

- 2 BN (3,5%) hoại tử vòm độ 4, gây chảy máu vòm độ 5 tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng sau điều trị; 1 BN hẹp động mạch cảnh độ 4 trong vùng nền sọ tại thời điểm 36 tháng.

- Tỷ lệ độc tính muộn chủ yếu là độ 1 (64,9%) và độ 2 (12,3%), phổ biến là khô miệng, nhược giáp và thiếu sản da.

- Không có hoại tử thùy dương ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Co rút cơ cổ (“chuột rút”) độ 1 được ghi nhận ở 8 BN (14%)

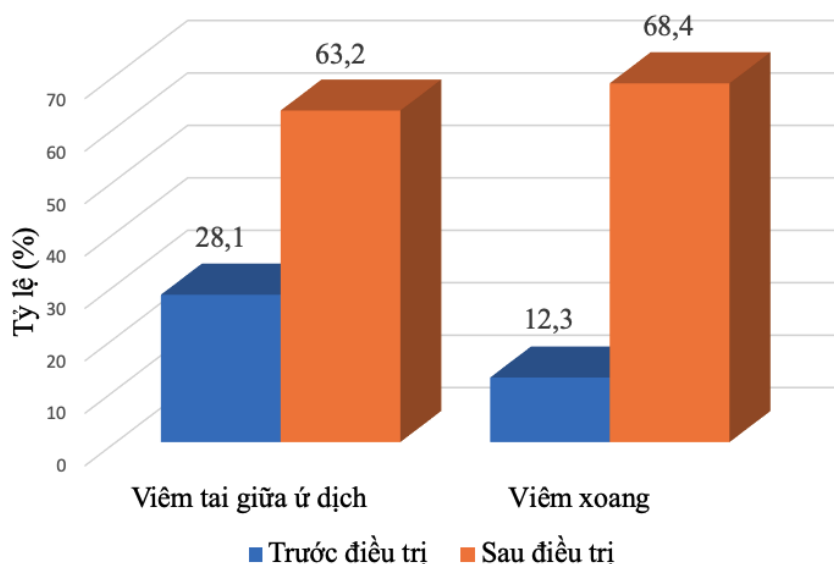
Bảng 3.27. Độ tính khô miệng tại thời điểm 3 tháng sau điều trị và thời điểm kết thúc theo dõi

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính		
	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Khô miệng tại thời điểm: 3 tháng sau điều trị	23 (40,4%)	34 (59,6%)	0
Thời điểm kết thúc theo dõi	31 (54,4%)	6 (10,5%)	0
Thời gian phục hồi trung bình của độc tính khô miệng	12 tháng (3-36 tháng)		

**Nhận xét:**

- Khô miệng được ghi nhận có sự phục hồi ở thời điểm kết thúc nghiên cứu so với thời điểm 3 tháng sau kết thúc điều trị. Thời gian phục hồi trung bình là 12 tháng.

- 41 BN (71,9%) có phục hồi độ khô miệng.



**Biểu đồ 3.18. Tỷ lệ viêm tai giữa ứ dịch và viêm xoang trước và sau điều trị**

Bảng 3.28. Viêm tai giữa ứ dịch và viêm xoang trước và sau điều trị

Độc tính	Trước điều trị		Sau điều trị		P
	Số BN	%	Số BN	%	
Viêm tai giữa ứ dịch	16	28,1	36	63,2	<0,0001
Một bên	16	28,1	20	35,1	
Hai bên	0	0	16	28,1	
Viêm xoang	7	12,3	39	68,4	<0,0001
Xoang hàm trên	4	7,0	34	59,6	
Xoang bướm	6	10,5	31	54,4	
Xoang sàng	3	5,3	25	43,9	
Xoang trán	1	1,8	9	15,8	
Số BN viêm tai phải ứ dịch mới sau điều trị	27 (47,4%)				
Số BN viêm xoang mới sau điều trị	35 (61,4%)				

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ viêm tai giữa ứ dịch tăng gấp 2 lần sau điều trị (63,2%) so với trước điều trị (28,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định McNemar ( $P < 0,0001$ ).

- Tỷ lệ viêm xoang cấp và mạn tính tăng gần 6 lần sau điều trị (68,4%) so với trước điều trị (12,3%). Viêm xoang xảy ra chủ yếu ở xoang hàm, xoang bướm và xoang sàng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định McNemar ( $P < 0,0001$ ).

- 47,4% bệnh nhân được chẩn đoán là viêm tai ứ dịch mới xuất hiện sau điều trị, 61,4% bệnh nhân viêm xoang mới sau điều trị ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm lâm sàng và hình ảnh của bệnh nhân nghiên cứu

##### 4.1.1. Tuổi, giới, giải phẫu bệnh, chỉ số toàn trạng ECOG và tiền sử gia đình

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị tuổi của bệnh nhân là 44 tuổi, giới hạn từ 18-70 tuổi. Kết quả này cũng tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, với trung vị tuổi nằm trong khoảng từ 40-59 tuổi ở vùng dịch tễ. Nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> báo cáo trung vị tuổi là 47 và 50 tuổi tương ứng với nhóm hóa xạ trị đồng thời và nhóm xạ trị đơn thuần. Nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> chỉ ra khoảng tuổi 40-59 có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất, chiếm 66%. Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> báo cáo tuổi trung bình của nghiên cứu bao gồm 97 bệnh nhân giai đoạn N2-3M0 là  $41 \pm 14$  tuổi. Năm 2016, trong nghiên cứu đề xuất giai đoạn bệnh UTMVH cho AJCC 2017 bao gồm 1609 bệnh nhân, Pan và cộng sự<sup>3</sup> báo cáo trung vị tuổi là 47, từ 11-84 tuổi. Nghiên cứu bao gồm 3328 bệnh nhân UTMVH từ năm 2001 đến 2010 tại Hồng Kông chỉ ra tuổi trung bình là 51,6, từ 13-89 tuổi.<sup>23</sup>

Các nghiên cứu về UTMVH ở vùng dịch tễ cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ khoảng 2,7-3 lần.<sup>1,3,23</sup> Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nam cao hơn nữ khoảng 2,2 lần, thấp hơn các nghiên cứu trên thế giới. Theo số liệu của Globocan 2020, UTMVH ở nước ta có tỷ lệ nam/nữ là 2,89.<sup>2</sup> Tuy nhiên, Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> báo cáo tỷ lệ nam/nữ là 1,8-2,2, tương đồng với kết quả của nghiên cứu này.

Bệnh nhân trong nghiên cứu này có chỉ số toàn trạng ECOG 0-1, là tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của nghiên cứu, cho phép người bệnh dung nạp phác đồ điều trị. Bệnh nhân có chỉ số ECOG 0 cao gấp 1,6 lần so với ECOG 1.

Về mô bệnh học, ung thư biểu mô không biệt hóa chiếm đa số với 94,7% trong nghiên cứu này. So với các nghiên cứu trong nước, kết quả này tương tự

với nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> và Trần Thị Kim Phượng<sup>108</sup> với tỷ lệ 99% và 96,7% cho thể ung thư biểu mô không biệt hóa. Tuy nhiên, Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> báo cáo tỷ lệ ung thư biểu mô không biệt hóa chỉ từ 49-53% trong 2 nhóm nghiên cứu, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu này. Sự khác biệt này đặt ra câu hỏi liệu có sự khác nhau về tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh giữa các trung tâm trong nước hay yếu tố dịch tễ. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu lớn ở vùng dịch tễ với tỷ lệ trên 94% cho loại mô bệnh học này.<sup>3,23,67</sup>

Nghiên cứu này có 5,3% bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc UTMH, trong đó 1 BN có em trai, 1 BN có bố và chú ruột, 1 BN có 2 cậu ruột và 2 anh họ con cậu mắc UTMH. Tiền sử gia đình của 3 BN trên cũng phản ánh tỷ lệ nam giới chiếm ưu thế trong căn bệnh này. Kết quả này tương đồng với 2 nghiên cứu ở Hồng Kông và Malaysia với 4,3% và 5,4%.<sup>41</sup> Yếu tố tiền sử gia đình mắc bệnh UTMH là quan trọng trong chiến lược sàng lọc ở Hồng Kông.

#### **4.1.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh**

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 57 BN UTMH giai đoạn III-IVB theo AJCC 2010 trong đó 100% bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ, 91,2% (52 BN) bệnh nhân được chụp PET/CT, 5 trường hợp không chụp PET được chụp CLVT ngực và xạ hình xương để chẩn đoán giai đoạn trước điều trị. Tỷ lệ giai đoạn T1, T2, T3 và T4 tương ứng là 26,3%, 8,8%, 31,6% và 33,3%. Tỷ lệ giai đoạn N1, N2, N3a và N3b tương ứng là 26,3%, 52,6%, 5,3% và 15,8%, không có N0. Giai đoạn III, IVA và IVB tương ứng là 47,4%, 31,6% và 21,1%. Như vậy, bệnh nhân T3-4 chiếm 65%, N2-3 chiếm 74% và giai đoạn IVAB là 53%. Đặc điểm giai đoạn bệnh như trên phản ánh tính chất tiến triển tại chỗ-tại vùng của nhóm bệnh nhân giai đoạn III-IVB. U nguyên phát có xu hướng xâm lấn lên phía trên vào xương nền sọ hoặc nội sọ, cao gấp 1,8 lần so với xâm lấn vào 5 phía còn lại (phía dưới, ra trước, sang bên hoặc ra sau) ở nhóm bệnh nhân

giai đoạn tiến triển. Hạch di căn trong UTVMH giai đoạn tiến triển có xu hướng di căn hạch cổ hai bên (N2) sau đó vào các nhóm hạch cổ thấp (N3b), cao gấp 2,8 lần so với chỉ di căn hạch cổ 1 bên và/hoặc hạch sau hầu. Hình ảnh cộng hưởng từ đúng tiêu chuẩn trên 3 chuỗi xung T1W trước và sau tiêm đối quang từ, T2W là rất quan trọng để đánh giá chính xác giai đoạn T, đặc biệt xung T1W trước tiêm với dấu hiệu “five key” để khảo sát xâm lấn xương nền sọ (xem Hình 1.5).<sup>44,47</sup> Hình ảnh cắt lớp vi tính mở cửa sổ xương có độ nhạy kém hơn cộng hưởng từ trong phát hiện tổn thương xâm lấn xương trong UTVMH, với đặc điểm hủy xương, đặc xương hoặc thể hỗn hợp.<sup>44,47</sup>

So sánh các nghiên cứu về UTVMH giai đoạn III-IVB trong nước, giai đoạn bệnh trong nghiên cứu này có sự tương đồng cũng như nhiều sự khác biệt. Nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> chỉ ra tỷ lệ giai đoạn T3-4, N2-3 và IVAB tương ứng là 38%, 84% và 51%, dựa trên hình ảnh CHT hoặc CLVT. Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> báo cáo 97 BN UTVMH giai đoạn N2-3M0 với tỷ lệ T3-4, N3 và IVAB tương ứng là 25%, 70% và 72%, dựa trên hình ảnh CHT. Trong khi đó, Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> báo cáo tỷ lệ T3-4, N2-3 và IVAB tương ứng là 62%, 94%, và 57% trong nghiên cứu gồm 235 BN, dựa trên hình ảnh CLVT. Như vậy, nghiên cứu này có sự tương đồng về tính chất tiến triển với nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh và có tỷ lệ T3-4 cao hơn nghiên cứu của Bùi Quang Vinh và Phạm Tiến Chung. Sự khác biệt này có thể do chọn mẫu hoặc phương pháp chẩn đoán hình ảnh để xác định giai đoạn bệnh.

Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng pha 3 gần đây ở vùng dịch tễ cho UTVMH giai đoạn III-IVB có tỷ lệ giai đoạn T3-4 chiếm hơn 80%, N2-3 chiếm hơn 65%.<sup>8,9,101-103</sup> T3-4, N2-3 chiếm tỷ lệ cao đã trực tiếp phản ánh tính chất tiến triển tại chỗ-tại vùng của nhóm bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IVB, với xu hướng xâm lấn nền sọ, nội sọ của u nguyên phát và di căn hạch cổ 2 bên cũng như hạch cổ thấp.



### 4.1.3. Triệu chứng lâm sàng

Ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiến triển có triệu chứng ban đầu thường không rõ ràng và dễ nhầm lẫn với các bệnh khác dẫn đến sự trì hoãn chẩn đoán. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến lúc được chẩn đoán bệnh khoảng 5-8 tháng.<sup>41,42</sup> Triệu chứng lâm sàng thể hiện 2 nhóm: nổi hạch cổ, triệu chứng của u nguyên phát. Khối u nguyên phát gây các triệu chứng mũi, tai, thần kinh, mắt và đau đầu. Nghiên cứu của chúng tôi đã mô tả chi tiết các triệu chứng ở thời điểm chẩn đoán của nhóm bệnh nhân nghiên cứu (xem Bảng 3.3). Triệu chứng phổ biến bao gồm nổi hạch cổ (74%), triệu chứng ở mũi (70%), tai (58%) và đau đầu (39%). Nổi hạch cổ 1 bên chiếm 44%. Xì dịch mũi lẫn máu là triệu chứng thường gặp nhất ở mũi, chiếm 51%. Ù tai (56%) và giảm thính lực 1 bên (49%) là thường gặp nhất ở tai. Triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não xảy ra trên 11 BN (19%), trong đó chủ yếu là tê bì mặt (16%). Thống kê tỷ lệ triệu chứng kết hợp với tỷ lệ giai đoạn TN ở nhóm bệnh nhân giai đoạn III-IVB cho thấy không có tương xứng giữa tiến triển của bệnh và triệu chứng ở thời điểm chẩn đoán, đặc biệt ở u nguyên phát. Tỷ lệ T3-4 chiếm 65% trong khi triệu chứng đau đầu chỉ chiếm 39% cho thấy có khoảng 25% u xâm lấn xương nền sọ và/hoặc nội sọ mà không gây đau đầu. Giai đoạn N2 chiếm gần 53%, trong khi khám lâm sàng chỉ phát hiện 30% hạch cổ 2 bên, cho thấy khoảng 23% khám lâm sàng không phát hiện hạch cổ hoặc có hạch cổ 1 bên.

Các nghiên cứu trong nước cho UTVMH giai đoạn III-IVB cũng báo cáo triệu chứng nổi hạch cổ chiếm tỷ lệ cao nhất, nhưng có sự khác biệt về tỷ lệ nhóm triệu chứng u so với nghiên cứu này. Sự khác biệt này là do các tác giả không thống kê nhóm triệu chứng ở mũi và tai mà chỉ thống kê triệu chứng xì dịch mũi lẫn máu, ngạt tắc mũi và ù tai. Nghiên cứu của Lê Chính Đại<sup>104</sup> trên 381 BN ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB chỉ ra tỷ lệ nổi hạch cổ chiếm

91%, ù tai (76%), đau đầu (70%), ngạt tắc mũi (48%), xì dịch mũi lẫn máu (47%), triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não (27,5%). Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> báo cáo tỷ lệ triệu chứng nổi hạch cổ là phổ biến nhất (97%), ù tai (69%), đau đầu (59%), ngạt tắc mũi (45%), xì dịch mũi lẫn máu (41%) và triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não (18%).

Các nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo tỷ lệ triệu chứng ở thời điểm chẩn đoán khá đồng nhất với tỷ lệ nổi hạch cổ chiếm cao nhất từ 57-75%, tiếp theo là triệu chứng mũi 56-73%, tai (43-62%), đau đầu (18-35%), triệu chứng liệt dây thần kinh sọ não (3-20%).<sup>41,42</sup> Trong nghiên cứu hồi cứu trên 4768 BN UTVMH ở Hồng Kông, Lee và cộng sự<sup>42</sup> báo cáo tỷ lệ nổi hạch cổ (75%), triệu chứng mũi (73%), tai (62%), đau đầu (35%), liệt dây thần kinh sọ não (20%) và thời gian trung bình của các triệu chứng trước khi được chẩn đoán là 8 tháng (1-36 tháng cho 95% bệnh nhân). Tác giả cũng nhấn mạnh cần có chương trình quốc gia để có thể chẩn đoán sớm hơn ở các đối tượng có nguy cơ cao khi có dấu hiệu của bệnh.

#### ***4.1.4. Đặc điểm u nguyên phát trên hình ảnh cộng hưởng từ***

Hiện nay, hình ảnh cộng hưởng từ là nền tảng cho chẩn đoán giai đoạn TN và xác định thể tích u nguyên phát, hạch di căn cho xạ trị điều biến liều của UTVMH. Xếp loại giai đoạn bệnh AJCC 2017 của UTVMH dựa trên cơ sở chụp cộng hưởng từ trong nghiên cứu bao gồm 1609 bệnh nhân ở 2 bệnh viện của Hồng Kông.<sup>3</sup> Năm 2021, hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO khuyến cáo lồng ghép hình ảnh cộng hưởng từ với hình ảnh cắt lớp vi tính mô phỏng là bắt buộc cho xạ trị điều biến liều.<sup>11</sup> Hình ảnh CHT với ưu điểm phân biệt rõ các tổ chức phần mềm đóng vai trò quan trọng nhất trong đánh giá u nguyên phát của UTVMH, đặc biệt là xâm lấn tủy xương ở nền sọ và xâm lấn thần kinh.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thống kê mô tả các vị trí giải phẫu có sự xâm lấn của u nguyên phát theo AJCC 2010, 2017 trên hình ảnh cộng hưởng từ của 57 bệnh nhân nghiên cứu (xem Bảng 3.4). Các vị trí giải phẫu phổ biến có sự xâm lấn của u nguyên phát bao gồm các xương nền sọ (64,9%), khoang cạnh hầu (63,2%), các khe, lỗ nền sọ (42,1%), xoang vùng mặt (38,6%), hốc mũi (29,8%), hầu miệng (24,6%), nội sọ (24,6%), dây thần kinh số V (22,8%) và cơ chân bướm trong (19,3%). Xâm lấn xương nền sọ là thường gặp nhất, trong đó thân xương bướm (49,1%), xương chân bướm (47,4%), phần nền xương chẩm (47,4%) và đỉnh xương đá (33,3%). Xâm lấn các khe, lỗ nền sọ bao gồm lỗ rách (38,6%), ống chân bướm Vidian (36,8%), khe đá chẩm (29,8%), khe chân bướm hàm (28,1%), lỗ bầu dục (15,8%) và lỗ tròn (7%). Xâm lấn xoang vùng mặt bao gồm xoang bướm (36,8%), xoang sàng (7%), xoang hàm trên (5,3%), không có xâm lấn xoang trán. Xâm lấn nội sọ bao gồm màng não (19,3%) và xoang hang (17,5%). U giới hạn tại niêm mạc vòm chỉ chiếm 19,3% bệnh nhân (1/5 BN). Qua đó cho thấy, trong nhóm bệnh nhân giai đoạn III-IVB, u nguyên phát có một số đặc điểm sau:

- Xu hướng xâm lấn lên phía trên vào xương nền sọ (65%) để vào nội sọ và xu hướng xâm lấn ra khoang cạnh hầu (63%) là phổ biến nhất. Cơ sở giải phẫu cho xu hướng xâm lấn này là 2 điểm yếu: nền sọ có vùng không có cân hầu nền bao phủ và xoang Morgagni (xem Hình 1.1, 1.2 và 1.4c). U có xu hướng xâm lấn lên phía trên tới nền sọ hơn xâm lấn xuống hầu miệng theo kiểm định McNemar ( $p < 0,0001$ ).

- Kết hợp với tỷ lệ giai đoạn T1, T2, T3 và T4 tương ứng là 26,3%, 8,8%, 31,6% và 33,3%, cho thấy tổn thương xâm lấn của u nguyên phát là nhiều vị trí giải phẫu trong cùng một bệnh nhân. U xâm lấn xương nền sọ chiếm gần 65% trong khi T3 chỉ chiếm gần 32%, như vậy 33% còn lại hoặc xâm lấn nội sọ (25%) và/hoặc xâm lấn dây thần kinh V (23%) và/hoặc xâm cơ chân bướm

trong (19%) và/hoặc hốc mắt (2%). Một khi u xâm lấn xương nền sọ, tổn thương cũng xảy ra ở nhiều xương khác nhau bao gồm thân xương bướm, xương chân bướm và phần nền xương chẩm chiếm gần 50% các trường hợp và xâm lấn vào các khe, lỗ nền sọ chiếm tỷ lệ 30-40%. Tổn thương u xảy ra ở nhiều vị trí giải phẫu trên cùng một bệnh nhân phản ánh tính chất đặc thù của nhóm giai đoạn T3-4, qua đó đòi hỏi phải xác định chính xác, tránh bỏ sót tổn thương u trong lập kế hoạch xạ trị điều biến liều.

- Không có sự tương xứng giữa tỷ lệ xâm lấn dây thần kinh sọ não trên hình ảnh cộng hưởng từ và triệu chứng lâm sàng. Xâm lấn dây thần kinh chủ yếu xảy ra ở lớp vỏ bao myelin, thường không có triệu chứng lâm sàng. Trong nghiên cứu này, 23% xâm lấn dây V trên hình ảnh CHT nhưng chỉ có 16% bệnh nhân có tê bì mặt. Sự không tương xứng giữa hình ảnh CHT và triệu chứng lâm sàng trong tổn thương dây thần kinh sọ não đã được chỉ ra trong nhiều nghiên cứu.<sup>44,47</sup>

Trong nghiên cứu đánh giá giai đoạn T theo AJCC 1997 và phạm vi xâm lấn của u nguyên phát trên 150 BN UTMVH mới được chẩn đoán, King và cộng sự<sup>48</sup> báo cáo tỷ lệ giai đoạn T1, T2, T3 và T4 tương ứng là 21%, 16%, 41% và 22%. Tỷ lệ các vị trí giải phẫu có xâm lấn của u lần lượt là xương nền sọ 63%, khoang cạnh hầu 56%, hốc mũi 53%, lỗ rách 40%, khe đá chẩm 31%, xoang bướm 27%, nội sọ 21%, miệng hầu 17%, xoang sàng 14%, và các vị trí khác dưới 5%. Tác giả kết luận u có xu hướng xâm lấn lên nền sọ hơn là xâm lấn xuống phía dưới hầu miệng ( $p < 0,0001$ ). Xâm lấn hầu miệng (T2) thường đồng thời với tổn thương các vị trí giải phẫu tương ứng của T3. Xâm lấn xoang hàm và xoang sàng (T3) thường đồng thời với các vị trí giải phẫu tương ứng của T4. Xâm lấn xoang hàm và hốc mắt là dấu hiệu của xâm lấn rộng tại vùng. Nghiên cứu của King và cộng sự cũng cho thấy ở thời điểm chẩn đoán u tiến triển tại chỗ (T3-4) chiếm khoảng 70%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết

quả tương đồng về thứ tự tỷ lệ các vị trí giải phẫu bị xâm lấn như nghiên cứu của King, mặc dù có tỷ lệ cao hơn do bệnh nhân trong nghiên cứu này ở giai đoạn III-IVB.

#### **4.1.5. Đặc điểm di căn hạch trên hình ảnh cộng hưởng từ và PET/CT**

Hình ảnh PET/CT có độ chính xác cao trong đánh giá hạch cổ di căn của UTMH, đặc biệt là hạch cổ di căn có kích thước dưới 10 mm (xem Hình 1.8, 3.2).<sup>54</sup> Đánh giá hạch cổ bằng CHT và CLVT chỉ giới hạn ở các thông số như kích thước và mức độ ngấm thuốc, có thể dẫn tới bỏ sót tổn thương di căn hạch kích thước nhỏ. PET/CT có độ nhạy 97-100% và độ đặc hiệu 73-97% trong đánh giá hạch cổ di căn của UTMH, trong khi đó CHT có độ nhạy 84-92% và độ đặc hiệu 73-97%.<sup>52</sup> Tuy nhiên, CHT ưu điểm hơn PET/CT trong đánh giá di căn hạch sau hầu do khả năng phân biệt hạch với khối u nguyên phát.<sup>52</sup> Vì vậy, kết hợp hình ảnh cộng hưởng từ và PET/CT làm tăng độ chính xác trong đánh giá giai đoạn N của UTMH.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thống kê mô tả các nhóm hạch di căn trên hình ảnh cộng hưởng từ (57 BN) có kết hợp với PET/CT (52 BN) theo hướng dẫn thống nhất<sup>33</sup> phân loại 10 nhóm hạch cổ năm 2014 của các hội phẫu thuật và xạ trị (xem Bảng 3.6). Không có di căn hạch “nhảy cóc” ở nhóm hạch cổ. Hạch nhóm II có tỷ lệ di căn hạch cổ hai bên (67%) nhiều gấp 3 lần so với một bên (23%), các nhóm hạch khác có tỷ lệ di căn một bên lớn hơn hai bên. Tỷ lệ di căn các nhóm hạch thường gặp là nhóm II (89,5%), nhóm VII (82,5%), nhóm III (45,6%), nhóm V (26,3%), nhóm IV (15,8%) và nhóm Ib (12,3%). Các nhóm hạch còn lại có tỷ lệ di căn thấp <10%. Di căn hạch nhóm I có đặc điểm: không có di căn nhóm Ia, tất cả 7 BN di căn hạch nhóm Ib đều có di căn nhóm II và 5 BN có xâm lấn hốc mũi và/hoặc miệng hầu. Qua đó cho thấy, trong nhóm bệnh nhân giai đoạn III-IVB, di căn hạch có một số đặc điểm sau:

- Tỷ lệ di căn hạch cổ nhóm II (89,5%), hạch nhóm VII (82,5%) là rất cao và xu hướng di căn hạch cổ hai bên xảy ra điển hình ở nhóm II. Điều này đặt ra vấn đề trong chẩn đoán giai đoạn N và xác định thể tích CTV nguy cơ cao cho XTĐBL. Trong chẩn đoán giai đoạn N, nắm vững tiêu chuẩn chẩn đoán di căn hạch cổ và hạch sau hầu trên hình ảnh CHT hoặc PET/CT là rất quan trọng để giảm thiểu nguy cơ chẩn đoán dưới giai đoạn N thực tế, đặc biệt cho những hạch cổ kích thước dưới 10 mm (xem Hình 1.8, 3.2). Trong xác định thể tích CTV nguy cơ cao, tỷ lệ di căn hạch cổ nhóm II, VII là rất cao nên hai nhóm hạch cổ này luôn nằm trong thể tích CTV nguy cơ cao ngay cả khi bệnh nhân được chẩn đoán là N0 trong hướng dẫn thực hành vẽ thể tích CTV cho XTĐBL.<sup>75</sup>

- Di căn hạch nhóm Ib có tỷ lệ thấp (12%) ngay cả ở giai đoạn tiến triển. Di căn vào nhóm hạch này chỉ khi di căn hạch cổ nhóm II và có liên quan đến u xâm lấn hốc mũi hoặc miệng hầu. Tỷ lệ di căn thấp của nhóm hạch cổ Ib có thể được giải thích theo nghiên cứu của Pan và cộng sự<sup>32</sup> về giải phẫu đường dẫn lưu bạch huyết vùng vòm mũi họng và được chứng minh trong 2 nghiên cứu về chẩn đoán hình ảnh có số lượng bệnh nhân lớn.<sup>50,51</sup> Vì vậy, hướng dẫn thực hành xác định thể tích CTV trong xạ trị điều biến liều khuyến cáo có thể xem xét không vẽ nhóm hạch cổ Ib nếu không có di căn hạch cổ nhóm II và u nguyên phát không xâm lấn hốc mũi, hầu miệng.<sup>11,75</sup>

Trong nghiên cứu bao gồm 3100 BN UTVMH được chẩn đoán giai đoạn bằng CHT, Wang và cộng sự<sup>50</sup> báo cáo tỷ lệ di căn hạch 86,4% (2679 BN) và 52,2% là di căn hạch cổ hai bên. Tỷ lệ di căn các nhóm hạch cổ như sau: nhóm IIb 87,4%, nhóm VIIa 75,1%, nhóm IIa 67,1%, nhóm III 44,2%, nhóm V 37,1%, nhóm IVa 13%. Các nhóm hạch khác có tỷ lệ dưới 10%, trong đó nhóm Ib chỉ chiếm 4,3% và không có di căn hạch cổ nhóm Ia. Nghiên cứu của Wang và cộng sự một lần nữa cho thấy tính chất tiến triển tại vùng của UTVMH ở

thời điểm chẩn đoán và chiếm khoảng hơn 80% các trường hợp. Như vậy, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ chỉ 57 BN ở giai đoạn III-IVB, các đặc điểm về tỷ lệ di căn vào các nhóm hạch gần tương đồng với nghiên cứu của Wang và cộng sự. Năm 2021, Jiang và cộng sự<sup>51</sup> cũng báo cáo bốn nhóm hạch có tỷ lệ di căn cao nhất bao gồm nhóm VIIa 86%, nhóm IIB 84%, nhóm IIa 62% và nhóm III 47% trong nghiên cứu bao gồm 960 BN UTMH mới được chẩn đoán. Các tác giả cũng chỉ ra mối tương quan giữa các nhóm hạch di căn, làm cơ sở để xác định thể tích CTV nguy cơ cao và CTV nguy cơ thấp cho từng bệnh nhân cụ thể trong thực hành xạ trị điều biến liều.

#### ***4.1.6. Đặc điểm về thể tích u nguyên phát, hạch di căn và tổng thể tích u***

Kích thước u là một yếu tố tiên lượng quan trọng và được sử dụng để phân chia giai đoạn bệnh trong hầu hết các bệnh ung thư. Khối u có thể tích lớn thường có nhiều dòng tế bào u hơn và hiện tượng thiếu oxy trong khối u gây hoại tử trung tâm, làm giảm đáp ứng với hóa xạ trị.<sup>109</sup> Hiện tượng thiếu oxy trong khối u của ung thư vòm mũi họng đã được chứng minh tỷ lệ thuận với kích thước của u nguyên phát hoặc hạch di căn.<sup>110</sup> Dubben và cộng sự chỉ ra thể tích u là yếu tố dự đoán chính xác và phù hợp nhất về kết quả điều trị xạ trị và thể tích u phải luôn được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và được xem xét trong phân tích dữ liệu.<sup>111</sup> Thể tích u nguyên phát và hạch cổ di căn được chứng minh là yếu tố tiên lượng độc lập và có giá trị tiên lượng cao hơn giai đoạn bệnh lâm sàng trong nhiều nghiên cứu ung thư vòm mũi họng, đặc biệt ở giai đoạn tiến triển.<sup>112-118</sup> Tuy nhiên, thể tích u vẫn chưa được tích hợp vào xếp loại giai đoạn trong AJCC 2017 vì chưa thống nhất được ngưỡng giá trị tiên lượng.<sup>56</sup> Trong kỷ nguyên của XTĐBL, thể tích u nguyên phát và hạch di căn được xác định dễ dàng sau khi đã hoàn thành kế hoạch xạ trị.

Trong nghiên cứu này, thể tích u nguyên phát, hạch di căn và tổng thể tích u bao gồm u nguyên phát và hạch di căn được phân tích để xác định mối tương

quan với giai đoạn bệnh (xem Bảng 3.7, 3.8, 3.9, 3.10). Thể tích trung bình của u nguyên phát là  $32,8 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $1,6-121,1 \text{ cm}^3$ ), hạch di căn là  $23,5 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $0,2-165,1 \text{ cm}^3$ ) và trung bình của tổng thể tích u là  $56,3 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $6,8-184,6 \text{ cm}^3$ ). Khoảng dao động của thể tích u, hạch di căn và tổng thể tích u là rất lớn. Thể tích trung bình của u nguyên phát cho giai đoạn T1 là  $11,5 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $1,6-26 \text{ cm}^3$ ), giai đoạn T2 là  $11 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $5,6-14,9 \text{ cm}^3$ ), giai đoạn T3 là  $32,2 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $8,1-71,7 \text{ cm}^3$ ), giai đoạn T4 là  $55,8 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $10,1-121,1 \text{ cm}^3$ ). Thể tích u nguyên phát tăng theo giai đoạn tiến triển của u, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Kruskal-Wallis ( $P < 0,0001$ ) (xem Biểu đồ 3.1). Có sự dao động lớn của thể tích u trong cùng một giai đoạn u, đặc biệt ở giai đoạn T3, T4. Đồng thời, có sự chồng lấn giữa thể tích u nguyên phát trong các giai đoạn u khác nhau. Thể tích trung bình của hạch di căn cho giai đoạn N1 là  $9 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $0,2-60,4 \text{ cm}^3$ ), giai đoạn N2 là  $16,8 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $0,79-54,9 \text{ cm}^3$ ), giai đoạn N3 là  $58,3 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $15,0-165,1 \text{ cm}^3$ ). Thể tích hạch di căn tăng theo giai đoạn tiến triển của hạch, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Kruskal-Wallis ( $P < 0,0001$ ) (xem Biểu đồ 3.2). Có sự dao động lớn của thể tích hạch di căn trong cùng một giai đoạn hạch, đặc biệt ở giai đoạn N3. Đồng thời, có sự chồng lấn giữa thể tích hạch di căn trong các giai đoạn hạch khác nhau. Trung bình của tổng thể tích u cho giai đoạn III là  $41 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $6,8-120,9 \text{ cm}^3$ ), giai đoạn IVAB là  $70 \text{ cm}^3$  (giới hạn  $10,5-184,6 \text{ cm}^3$ ). Tổng thể tích u bao gồm u nguyên phát và hạch di căn tăng theo giai đoạn bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định Mann-Whitney U ( $P = 0,004$ ) (xem Biểu đồ 3.3). Có sự dao động lớn của tổng thể tích u trong cùng một giai đoạn bệnh. Đồng thời, có sự chồng lấn giữa tổng thể tích u trong các giai đoạn bệnh III và IVAB. Kết quả trên cho thấy:

- Mặc dù có tương quan chặt chẽ với giai đoạn bệnh, thể tích u nguyên phát, hạch di căn và tổng thể tích u có mức độ dao động lớn ngay trong cùng một



giai đoạn bệnh (xem Hình 3.3). Nếu 2 bệnh nhân cùng một giai đoạn bệnh giống nhau, nếu có thể tích u khác nhau có thể sẽ có tiên lượng khác nhau.

- Mức dao động lớn của thể tích u ngay trong cùng một giai đoạn bệnh cho thấy hạn chế của xếp loại giai đoạn hiện tại chỉ dựa trên vị trí xâm lấn của u vào các cấu trúc giải phẫu xung quanh và xâm lấn thần kinh. Nói cách khác, để cá thể hóa sâu hơn cho điều trị dưới nhóm xếp loại giai đoạn bệnh, thể tích u là phương pháp định lượng rất tiềm năng để kết hợp với giai đoạn bệnh trong chiến lược cá thể hóa điều trị UTMH. Năm 2021, hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO đã thống nhất khuyến cáo điều trị UTMH giai đoạn II-IVA theo AJCC 2017 chia thành 4 dưới nhóm trên cơ sở phân tầng nguy cơ theo TNM, trong đó nhóm T2N0M0 có kết hợp với các yếu tố tiên lượng như thể tích khối u hoặc nồng độ EBV DNA huyết thanh.<sup>11</sup> Đây là hướng dẫn thực hành lâm sàng đầu tiên trên thế giới khuyến cáo điều trị UTMH có sử dụng yếu tố tiên lượng ngoài giai đoạn TNM đơn thuần.

Liang và cộng sự<sup>115</sup> báo cáo thể tích u và hạch di căn của 455 BN UTMH trong đó 69% ở giai đoạn III-IVB. Thể tích trung bình của giai đoạn T1 là 12,7 cm<sup>3</sup> (giới hạn 0,3-69,2 cm<sup>3</sup>), giai đoạn T2 là 18,9 cm<sup>3</sup> (giới hạn 3,2-40 cm<sup>3</sup>), giai đoạn T3 là 30,7 cm<sup>3</sup> (giới hạn 2,4-122,5 cm<sup>3</sup>), giai đoạn T4 là 68,7 cm<sup>3</sup> (giới hạn 4,1-275,3 cm<sup>3</sup>). Thể tích u nguyên phát tăng theo giai đoạn T, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,001$ ). Thể tích trung bình của giai đoạn N1 là 8 cm<sup>3</sup> (giới hạn 0-72,9 cm<sup>3</sup>), giai đoạn N2 là 18,4 cm<sup>3</sup> (giới hạn 0,3-107,5 cm<sup>3</sup>), giai đoạn N3 là 44,7 cm<sup>3</sup> (giới hạn 2,4-184 cm<sup>3</sup>). Thể tích hạch di căn tăng theo giai đoạn N, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,001$ ). Trung bình TTTU cho giai đoạn I là 11,1 cm<sup>3</sup> (0,3-27,9 cm<sup>3</sup>), giai đoạn II là 22,5 cm<sup>3</sup> (giới hạn 1,3-92,4 cm<sup>3</sup>), giai đoạn III là 40,6 cm<sup>3</sup> (giới hạn 3,2-129,2 cm<sup>3</sup>), giai đoạn IVAB là 77,5 cm<sup>3</sup> (giới hạn 7,1-284,1 cm<sup>3</sup>). Tổng thể tích u tăng theo giai đoạn bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,001$ ). Nghiên cứu của chúng tôi

cho kết quả tương tự như của Liang về thể tích trung bình và khoảng dao động lớn trong từng giai đoạn, mặc dù khoảng giới hạn trong nghiên cứu của Liang lớn hơn do cỡ mẫu lớn. Các nghiên cứu khác cho kết quả thể tích trung bình của u nguyên phát cho T1 là 6-15 cm<sup>3</sup>, T2 là 14-21 cm<sup>3</sup>, T3 là 26-35 cm<sup>3</sup> và T4 là 55-85 cm<sup>3</sup> và xác nhận thể tích trung bình u nguyên phát tăng theo giai đoạn T với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.<sup>112,118,125-128</sup> Qua đó cho thấy, mặc dù thể tích u dao động rất lớn trong từng giai đoạn nhưng thể tích trung bình của u nguyên phát cho từng giai đoạn T nằm trong khoảng giới hạn ít chồng lấn với nhau, đặc biệt là giai đoạn T3, T4. Về thể tích trung bình của hạch di căn, Chen và cộng sự<sup>114</sup> báo cáo thể tích trung bình là N1 9 cm<sup>3</sup>, N2 18 cm<sup>3</sup> và N3 30 cm<sup>3</sup> và tương ứng với sự tiến triển của giai đoạn N ( $P < 0,0001$ ) trong nghiên cứu gồm 1230 BN UTMH. Nghiên cứu của chúng tôi có thể tích trung bình hạch di căn tương đồng với nghiên cứu của Chen và cộng sự.

Tóm lại, thể tích u nguyên phát và hạch di căn là công cụ định lượng đầy hứa hẹn để kết hợp với giai đoạn TNM cho UTMH nhằm cá thể hóa chiến lược điều trị trong kỷ nguyên XTĐBL, đặc biệt cho các dưới nhóm có mức độ tiên lượng tương đối không đồng nhất. Mặc dù có cỡ mẫu nhỏ chỉ 57 BN nhưng các giá trị về thể tích trung bình của u nguyên phát và hạch di căn, mối tương quan giữa thể tích với giai đoạn bệnh trong nghiên cứu này cũng cho kết quả tương tự như các nghiên cứu lớn trên thế giới.

## **4.2. Kết quả điều trị**

### **4.2.1. Đặc điểm điều trị**

Nghiên cứu này không được thiết kế theo nghiên cứu pha 2 chuẩn để đánh giá độc tính và khả năng hoàn thành phác đồ. Nghiên cứu này được thiết kế chỉ đánh giá kết quả và độc tính của xạ trị điều biến liều có phối hợp với hóa trị trên nhóm bệnh nhân UTMH giai đoạn III-IVB đã hoàn thành đủ hóa xạ trị đồng thời với 3 đợt cisplatin và ít nhất 1 chu kỳ hóa chất bổ trợ PF. Đặc điểm

xạ trị và hóa trị được mô tả trong Bảng 3.11. Tất cả 57 bệnh nhân (100%) nhận đủ liều xạ trị 70 Gy với 3 đợt cisplatin, trong đó 33 BN (57,9%) nhận đủ liều cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>. 53 BN (93%) điều trị đủ 3 chu kỳ hóa chất bổ trợ PF. 4 BN điều trị 1-2 chu kỳ PF trong đó 3 BN từ chối điều trị tiếp sau 2 chu kỳ, 1 BN xuất hiện viêm gan virus B cấp sau 1 chu kỳ. Thời gian xạ trị trung bình là 51,6 ngày (khoảng giới hạn 43-63 ngày). Nguyên nhân cho việc kéo dài thời gian xạ trị trung bình khoảng 3 ngày là lập kế hoạch XTĐBL lại sau 20 phân liều (replanning) và một số bệnh nhân viêm niêm mạc cấp độ 3. Trung vị thời gian theo dõi của nghiên cứu là 37,4 tháng (5,0-78,4). Tại thời điểm 36 tháng, hơn ½ số bệnh nhân nghiên cứu đã có kết quả theo dõi các sự kiện sống thêm, vì vậy chúng tôi ước tính 36 tháng cho kết quả sống thêm trong nghiên cứu.

Nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> năm 2012 trên 98 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị có hóa chất bổ trợ, trong đó có 70 BN hoàn thành hóa xạ trị với 3 đợt cisplatin và 56 BN hoàn thành hóa xạ trị với 3 đợt cisplatin và đủ 3 chu kỳ hóa trị PF. Do cũng không thiết kế theo nghiên cứu pha 2 nên tác giả cũng chỉ đánh giá kết quả điều trị trên nhóm 56 BN hoàn thành đủ xạ trị và 6 đợt hóa trị.

Theo các thử nghiệm lâm sàng pha 2, 3 về hóa xạ trị đồng thời theo sau hóa trị bổ trợ cho UTVMH giai đoạn III-IVB trên thế giới, tỷ lệ hoàn thành đủ số chu kỳ cisplatin đồng thời với xạ trị khoảng 46-88% và tỷ lệ hoàn thành hóa trị bổ trợ sau hóa xạ trị đồng thời là 46-76% (xem Bảng 4.1).<sup>4,5,21,24,93,97-99</sup> Với tỷ lệ hoàn thành tương đối thấp trong các nghiên cứu, đây là hạn chế lớn nhất của hóa trị bổ trợ sau hóa xạ trị đồng thời. Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên INT 0099 đã thiết lập hóa xạ trị đồng thời là điều trị tiêu chuẩn cho UTVMH giai đoạn III-IVB, mặc dù tỷ lệ hoàn thành đủ 3 chu kỳ cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> đồng thời với xạ trị là 63% và đủ 3 chu kỳ PF bổ trợ là 55%.<sup>4</sup> Các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên sau đó ở vùng dịch tễ với phác đồ tương

tự với INT 0099 hoặc hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> hàng tuần theo sau 3 chu kỳ PF hỗ trợ cũng cho tỷ lệ hoàn thành phác đồ thấp, với 46-68% cho hóa xạ trị và 46-76% cho hóa trị hỗ trợ.<sup>5,24,97-99</sup> Tỷ lệ hoàn thành hóa trị hỗ trợ thấp được cho là nguyên nhân cho sự thiếu hiệu quả của hóa trị hỗ trợ trong các nghiên cứu để giảm tỷ lệ di căn xa.

*Bảng 4.1. Tỷ lệ hoàn thành hóa xạ trị đồng thời và hóa trị hỗ trợ của các thử nghiệm lâm sàng pha 3 cho UTMH giai đoạn III-IVB*

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Số BN</b>	<b>Phác đồ hóa trị đồng thời và hóa chất hỗ trợ</b>	<b>Hóa xạ trị (%)</b>	<b>Hóa trị hỗ trợ (%)</b>
Al-Sarraf <sup>4</sup> 1998 (INT 0099)	78	Cisplatin 100mg/m <sup>2</sup> ngày 1, 22, 43; hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ PF	63	55
Lee <sup>97</sup> 2005	172	Tương tự INT 0099	52	76
Wee <sup>5</sup> 2005	111	Cisplatin 25mg/m <sup>2</sup> ngày 1-4, tuần 1, 4, 7; hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ PF	59	59
Lee <sup>98</sup> 2006	51	Tương tự INT 0099	53	63
Chen <sup>99</sup> 2008	158	Cisplatin 40mg/m <sup>2</sup> hàng tuần x 7 tuần; hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ PF	68	61
Chen <sup>24</sup> 2012	251	Cisplatin 40mg/m <sup>2</sup> hàng tuần x 7 tuần; hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ PF	46	63
Lertbutsayanukul <sup>74</sup> 2018	209	Cisplatin 40mg/m <sup>2</sup> hàng tuần x 7 tuần; hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ PF	89	76

Tuy nhiên, hóa trị bổ trợ hiện vẫn đóng vai trò quan trọng cho bệnh nhân nguy cơ cao trong chiến lược phân tầng nguy cơ, cũng như các bệnh nhân không hoàn thành đủ liều hóa chất sau hóa trị tân bổ trợ kết hợp hóa xạ trị đồng thời.<sup>11,100</sup>

Gần đây, hóa trị tân bổ trợ có 3 nhóm thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên ở vùng dịch tể tương ứng với 3 phác đồ docetaxel, cisplatin và 5-fluorouracil (TPF)<sup>101,102</sup>; cisplatin và 5-fluorouracil (PF)<sup>8,103</sup>; gemcitabine và cisplatin (GP).<sup>9</sup> Tất cả các nghiên cứu này chỉ ra kết quả ST toàn bộ, ST không bệnh và ST không di căn xa cao hơn ở nhóm hóa trị tân bổ trợ có hóa xạ trị đồng thời so với nhóm hóa xạ trị đơn thuần, trong khi đó ST không tái phát tại chỗ-tại vùng chỉ cải thiện ở phác TPF.<sup>101,102</sup> Các phân tích tổng hợp gần đây cũng xác nhận nhóm hóa trị tân bổ trợ có hóa xạ trị đồng thời tốt hơn ở tất cả các kết quả sống thêm khi so với nhóm hóa xạ trị đồng thời đơn thuần,<sup>25-27</sup> và hóa trị tân bổ trợ làm giảm di căn xa khoảng 7%.<sup>25</sup>

*Bảng 4.2. Tỷ lệ hoàn thành hóa trị tân bổ trợ và hóa xạ trị đồng thời của các thử nghiệm lâm sàng pha 3 cho UTMH giai đoạn III-IVB*

<b>Nghiên cứu</b>	<b>Số BN</b>	<b>Phác đồ hóa trị tân bổ trợ và hóa trị đồng thời</b>	<b>Hóa trị tân bổ trợ (%)</b>	<b>Hóa xạ trị (%)</b>
Cao <sup>103</sup> 2017 Yang <sup>8</sup> 2019	219	Tân bổ trợ 2 chu kỳ PF; xạ trị với Cisplatin 80mg/m <sup>2</sup> ngày 1, 22, 43	99	23
Sun <sup>102</sup> 2016 Li <sup>101</sup> 2019	241	Tân bổ trợ 3 chu kỳ TPF; xạ trị với Cisplatin 100mg/m <sup>2</sup> ngày 1, 22, 43	88	30
Zhang <sup>9</sup> 2019	239	Tân bổ trợ 3 chu kỳ GP; xạ trị với Cisplatin 100mg/m <sup>2</sup> ngày 1, 22, 43	97	39

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở 3 nhóm phác đồ hóa trị tân bổ trợ khác nhau, tỷ lệ hoàn thành hóa trị tân bổ trợ là 88-99%, trong khi tỷ lệ hoàn thành đủ số chu kỳ cisplatin với xạ trị chỉ 23-39% (xem Bảng 4.2).<sup>8,9,101-103</sup> Tỷ lệ hoàn thành phác đồ hóa trị tân bổ trợ ở mức cao có thể giải thích tính hiệu quả trong giảm tỷ lệ di căn xa.

#### **4.2.2. Đáp ứng sau điều trị**

Nghiên cứu này đánh giá đáp ứng sử dụng hình ảnh cộng hưởng từ tại 2 thời điểm là sau kết thúc xạ trị 1 tháng và 4 tháng (xem Bảng 3.12, 3.13). Thời điểm sau kết thúc xạ trị 1 tháng để đánh giá đáp ứng sớm, trước khi BN bước vào hóa trị bổ trợ. Sau kết thúc xạ trị 4 tháng là thời điểm bệnh nhân đã kết thúc hóa trị bổ trợ 1 tháng, để ghi nhận đáp ứng chính thức của nghiên cứu. Tại thời điểm sau kết thúc xạ trị 1 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của bệnh tương ứng là 75,4% và 24,6%. Không có trường hợp bệnh tiến triển và bệnh không thay đổi. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của u nguyên phát tương ứng là 80,7% và 19,3%, của hạch di căn tương ứng là 94,7% và 5,3%. 10 BN đáp ứng một phần tại u là T4 và 1 BN là T3. 2 BN đáp ứng một phần tại hạch là N3b và 1 BN là N2. Tại thời điểm sau kết thúc xạ trị 4 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của bệnh tương ứng là 96,5% và 3,5%. Không có trường hợp bệnh tiến triển và bệnh không thay đổi. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của u nguyên phát tương ứng là 96,5% và 3,5%, của hạch di căn tương ứng là 100% và 0%. 2 bệnh nhân (3,5%) đáp ứng một phần ở giai đoạn T4, sau đó 1 BN tiến triển di căn phổi sau 6 tháng, 1 BN tái phát vùng xoang hang sau 9 tháng. Kết quả đánh giá đáp ứng tại 2 thời điểm cho thấy:

- Thời điểm đánh giá đáp ứng phù hợp nhất trong UTMH giai đoạn tiến triển là khoảng 3-4 tháng sau khi kết thúc xạ trị. Tổn thương u nguyên phát và hạch di căn sau kết thúc xạ trị 1 tháng còn tiếp tục đáp ứng với hóa xạ trị và/hoặc

hóa trị bổ trợ (xem Hình 3.4). Tỷ lệ đáp ứng tại 2 thời điểm 1 tháng và 4 tháng sau xạ trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,0001$ ).

- Xạ trị điều biến liều kết hợp đồng thời với cisplatin có hóa chất bổ trợ trong UTVMH giai đoạn tiến triển cho tỷ lệ đáp ứng bệnh rất cao (96,5%). Hạch di căn có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 100% trong nghiên cứu này, mặc dù giai đoạn N2-3 chiếm 74% và 3 bệnh nhân có kích thước hạch trên 6 cm.

Nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> báo cáo tỷ lệ đáp ứng trên 56 bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IVB hoàn thành đủ 3 đợt cisplatin đồng thời với xạ trị 3D-CRT theo sau 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ PF, sử dụng CHT hoặc CLVT đánh giá đáp ứng. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của u tương ứng 91,1% và 8,9%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của hạch di căn tương ứng 92,8% và 7,2%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của bệnh tương ứng 89,3% và 10,7%. Tuy nhiên, tác giả không cung cấp thời điểm chính xác để đánh giá đáp ứng. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng cao hơn của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> có thể do XTĐBL làm tăng khả năng kiểm soát u và/hoặc thời điểm đánh giá đáp ứng trong 2 nghiên cứu khác nhau. Năm 2019, nghiên cứu của Phạm Thị Bích Liên<sup>78</sup> trên 32 BN UTVMH giai đoạn T1-2N0M0 được xạ trị VMAT, báo cáo tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần tương ứng 97% và 3%.

Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên, nhóm 249 BN UTVMH giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> hàng tuần trong 7 tuần theo sau hóa trị bổ trợ 3 chu kỳ PF, trong đó 43% BN được XTĐBL.<sup>24</sup> Chen và cộng sự<sup>24</sup> báo cáo tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần tương ứng 99,6% và 0,4% tại thời điểm 16 tuần sau khi kết thúc xạ trị trong nhóm hóa xạ trị có hóa chất bổ trợ. Nghiên cứu hồi cứu của Tham và cộng sự<sup>129</sup> trên 195 BN UTVMH điều trị XTĐBL, với 63% giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin có hóa trị bổ trợ hoặc tân bổ trợ. Tỷ lệ

đáp ứng hoàn toàn và một phần tương ứng 96,4% và 3,6% tại thời điểm 3 tháng sau khi kết thúc xạ trị. Tất cả 7 BN đáp ứng một phần đều ở giai đoạn T4. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại hạch là 100%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao trên 96%, tương tự như 2 nghiên cứu trên. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao trong các nghiên cứu góp phần giải thích tính hiệu quả trong kiểm soát tại chỗ-tại vùng của hóa xạ trị đồng thời nói chung và XTĐBL nói riêng trong UTMH giai đoạn tiến triển.

#### **4.2.3. Kết quả sống thêm**

Trung vị thời gian theo dõi của nghiên cứu là 37,4 tháng (5,0-78,4 tháng). Tại thời điểm 36 tháng, hơn ½ số bệnh nhân nghiên cứu đã có kết quả theo dõi các sự kiện sống thêm, vì vậy chúng tôi ước tính 36 tháng cho kết quả sống thêm trong nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả sống thêm không tái phát tại chỗ, tại vùng và tại chỗ-tại vùng; sống thêm không di căn xa; sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ. Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng là quan trọng để đánh giá hiệu quả kiểm soát tại chỗ-tại vùng của xạ trị điều biến liều đồng thời với cisplatin. Tỷ lệ sống thêm không di căn xa để đánh giá hiệu quả của hóa trị bổ trợ khi tỷ lệ hoàn thành hóa trị bổ trợ trong nghiên cứu này là 93%.

Trước khi so sánh kết quả sống thêm với các nghiên cứu khác, xem xét các định nghĩa sống thêm trong các nghiên cứu là rất quan trọng.<sup>123</sup> Nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> và một số thử nghiệm pha 3 đối chứng ngẫu nhiên<sup>8,103</sup> định nghĩa biến cố cho sống thêm không bệnh (disease-free survival) là tái phát hoặc tiến triển tại chỗ-tại vùng, di căn xa hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, hay còn gọi là sống thêm không tiến triển<sup>123</sup> (progression-free survival). Nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup>, Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> và Ji<sup>130</sup> định nghĩa biến cố cho sống thêm không bệnh là tái phát, di căn xa. Trong khi, Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ<sup>123</sup> định nghĩa biến cố cho sống thêm



không bệnh là tái phát bệnh hoặc tử vong; biến cố cho sống thêm không tiên triển là tiên triển của bệnh hoặc tử vong. Vì vậy, điều này có thể dẫn đến các kết quả khác nhau trong các nghiên cứu khi so sánh tỷ lệ sống thêm.

#### **4.2.3.1. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 24 tháng, 36 tháng**

Kết quả sống thêm tại thời điểm 24 tháng, 36 tháng với 95% CI được chỉ ra tại Bảng 3.14, các biến cố tái phát, di căn xa và tử vong tại Bảng 3.15. Tỷ lệ ST không tái phát tại chỗ, ST không tái phát tại vùng, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng 3 năm là 91,4%, 96,2%, 89,4% . Trong đó, 4 bệnh nhân tái phát tại u: 3 BN là T4 và 1 BN là T1; 1 bệnh nhân tái phát tại hạch là N3b, 1 bệnh nhân tái phát tại u và hạch là T4N3a. Trong các bệnh nhân tái phát tại u và hạch, chỉ có 1 bệnh nhân tiên triển sau đáp ứng một phần. Tái phát xảy ra trong thể tích xạ trị GTV70 (4 BN) và CTV59.4 (1 BN). Tỷ lệ ST không di căn xa, ST không bệnh và ST toàn bộ 3 năm là 92,8%, 76,6% và 83,0%. Trong đó, 4 bệnh nhân di căn xa: 1 BN di căn xương là T1N3b, 2 BN di căn gan là T1-2N3a, 1 BN di căn phổi là T4N2; 8 bệnh nhân tử vong: 3 BN di căn xa, 2 BN tái phát u ở nội sọ, 2 BN chảy máu sau hoại tử vòm là T3-4, 1 BN suy kiệt sau hẹp động mạch cảnh trong độ 4 sau 36 tháng. Thời gian tái phát trung bình là 16 tháng (giới hạn 9,4-33,4 tháng). Thời gian di căn xa trung bình là 8,9 tháng (6-11,9 tháng). Như vậy, thời điểm xảy ra tái phát, di căn xa chủ yếu xảy ra trong 2 năm đầu tiên, chỉ có 1 bệnh nhân tái phát sau 33 tháng. Mặc dù nghiên cứu này chỉ đánh giá kết quả trên 57 bệnh nhân hoàn thành phác đồ hóa xạ trị và hóa chất hỗ trợ, kết quả sống thêm của nghiên cứu cho thấy:

- Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng cao trên 90%, mặc dù bệnh nhân giai đoạn T3-4 chiếm 65% và N2-3 chiếm 74%. Tái phát tại u (4 BN) nhiều hơn tái phát tại hạch (2 BN). Tái phát tại u xảy ra phổ biến ở giai đoạn T4 với 4/5 BN, 2 BN tái phát hạch là N3. Kết quả kiểm soát tại chỗ, tại vùng 3 năm trên 90% trong nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời sử dụng

XTĐBL có hoặc không hóa trị bổ trợ hoặc tân bổ trợ cho UTMH giai đoạn III-IVB.<sup>8,9,19,21,23,73,83,84,101-103,129</sup> Thử nghiệm pha 2 RTOG 0225 trên 57 BN UTMH giai đoạn tiến triển điều trị theo phác đồ của nghiên cứu INT 0099 sử dụng XTĐBL, Lee và cộng sự<sup>21</sup> báo cáo tỷ lệ ST không tiến triển tại chỗ-tại vùng 2 năm (locoregional progression-free) là 87,5%. Nghiên cứu pha 3 đa trung tâm ở Trung Quốc trên 249 BN giai đoạn III-IVB được XTĐBL đồng thời với 2 chu kỳ cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> không hóa trị bổ trợ đã chỉ ra tỷ lệ ST không tái phát tại chỗ và tại vùng 5 năm tương ứng là 86,8 và 88,4%.<sup>73</sup> Gần đây, các thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên so sánh hóa trị tân bổ trợ theo sau hóa xạ trị đồng thời với hóa xạ trị đồng thời cho UTMH giai đoạn III-IVB, cũng cho tỷ lệ ST không tái phát tại chỗ-tại vùng 3 năm khoảng 89-93% cho cả 2 nhánh.<sup>8,9,101-103</sup>

- Tỷ lệ ước tính 3 năm sống thêm không di căn xa trong nghiên cứu này đạt được ở mức cao, gần 93%. Có 4 BN di căn xa trong đó 3 BN là N3 và 1 BN là T4N2. Tỷ lệ hoàn thành đủ phác đồ hóa chất bổ trợ ở mức 93% có thể giải thích cho kết quả sống thêm không di căn xa ở mức cao trong nghiên cứu này, mặc dù bệnh nhân của nghiên cứu có giai đoạn IVAB chiếm 53%, T4 chiếm 33% và N3 chiếm 21%. Trong các thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên giữa nhóm hóa xạ trị đồng thời theo sau hóa trị bổ trợ so với nhóm xạ trị đơn thuần<sup>5,97,99</sup> hoặc hóa xạ trị đồng thời đơn thuần<sup>24,92</sup>, tỷ lệ ước tính 3 năm sống thêm không di căn xa cho nhóm hóa xạ trị đồng thời có hóa chất bổ trợ là 76-87% với tỷ lệ hoàn thành phác đồ hóa trị bổ trợ 59-76% (xem Bảng 4.1). Gần đây, 3 thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên<sup>8,9,101-103</sup> so sánh hóa trị tân bổ trợ theo sau hóa xạ trị đồng thời với hóa xạ trị đồng thời đơn thuần cho UTMH giai đoạn III-IVB, tỷ lệ ước tính 3 năm sống thêm không di căn xa là 86-91% với tỷ lệ hoàn thành phác đồ hóa trị tân bổ trợ 88-99% cho nhóm có hóa trị tân bổ trợ (xem Bảng 4.2). Như vậy, tỷ lệ hoàn thành hóa trị bổ trợ hoặc

tân bổ trợ đã ảnh hưởng đến tính hiệu quả trong kiểm soát di căn xa trong các nghiên cứu. Một yếu tố đáng chú ý ảnh hưởng đến hoàn thành phác đồ trong các thử nghiệm lâm sàng trước đó cho hóa xạ trị đồng thời có hóa chất bổ trợ là bệnh nhân từ 14-76 tuổi, trong khi các nghiên cứu gần đây cho hóa trị tân bổ trợ từ 18-65 tuổi. Kết quả sống thêm không di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ hóa trị bổ trợ PF vẫn góp phần giảm tỷ lệ di căn xa cho giai đoạn III-IVB, nếu lựa chọn bệnh nhân đủ khả năng hoàn thành phác đồ. Hiện tại, thiếu các thử nghiệm đối đầu so sánh hóa trị tân bổ trợ với hóa trị bổ trợ trong phối hợp với hóa xạ trị đồng thời ở UTMH giai đoạn III-IVA, do đó phương pháp nào tốt hơn vẫn chưa thể khẳng định.<sup>11,60</sup> Tuy nhiên, hóa trị tân bổ trợ đang là xu hướng điều trị tại vùng dịch tễ vì hóa trị tân bổ trợ dường như tốt hơn hóa trị bổ trợ trong giảm tỷ lệ di căn xa trong 2 phân tích tổng hợp.<sup>7,96</sup>

- Thất bại đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi là 3 BN tử vong không do tái phát và hoặc di căn xa trong đó 2 BN tử vong do chảy máu vòm sau hoại tử vòm (có bằng chứng giải phẫu bệnh là không tái phát) và 1 BN suy kiệt sau hẹp động mạch cảnh trong độ 4 dẫn đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh chỉ đạt tương ứng 83% và 76,6%.

Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> báo cáo tỷ lệ ST toàn bộ, ST không bệnh 3 năm tương ứng là 85,1% và 81,3%. Với thời gian theo dõi 6-53 tháng, 19,6% (11 BN) tử vong, 16% (9 BN) di căn xa và 10,7% (6 BN) tái phát. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ ST toàn bộ 3 năm là 83%, tỷ lệ tái phát là 8,8% (5 BN), tương đương với nghiên cứu của Bùi Vinh Quang. Tuy nhiên, tỷ lệ di căn xa là 7% (4 BN) thấp hơn 2 lần nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> là 16,1% (9 BN). Nguyên nhân của sự khác biệt về tỷ lệ di căn xa có thể do phương pháp chẩn đoán giai đoạn trước điều trị, nghiên cứu của chúng tôi có 91% BN chụp PET/CT. Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> báo cáo tỷ lệ ước tính 3 năm ST toàn bộ, ST không bệnh (tương đương với ST không tiến triển), ST không di căn xa và ST không tái

phát tại chỗ-tại vùng tương ứng là 80,6%, 76,2%, 85,6% và 84,3% trong nhóm hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> hàng tuần x 6 tuần, không có hóa trị bổ trợ, với thời gian theo dõi trung bình 52 tháng (18-62 tháng). Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ ST toàn bộ, ST không bệnh tương đồng với nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh, nhưng có tỷ lệ ST không di căn xa cao hơn 7% và ST không tái phát tại chỗ-tại vùng cao hơn 5%. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T3-4 và N2-3 trong 2 nghiên cứu gần tương đương. Như vậy, hóa xạ trị sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa chất bổ trợ trong nghiên cứu này đã làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ-tại vùng và di căn xa so với nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh.

*Bảng 4.3. Các thử nghiệm pha 2, 3 về hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa chất bổ trợ hoặc tân bổ trợ*

Nghiên cứu	Số BN	Tỷ lệ ước tính 3 năm cho sống thêm			
		toàn bộ	không tiến triển	không di căn xa	không tái phát tại chỗ-tại vùng
Lee <sup>21</sup> 2009	68	75	70	82	88
Lertbutsayanukul <sup>74</sup>	107*	84	73	82	
2018	102**	86	73	82	
Sun <sup>102</sup> 2016	241*	<b>92</b>	80	<b>90</b>	<b>92</b>
	239**	86	72	83	89
Yang <sup>8</sup> 2019	238*	89	81	86	<b>93</b>
	238**	88	74	82	89
Zhang <sup>9</sup> 2019	242*	<b>95</b>	85	<b>91</b>	<b>92</b>
	238**	90	77	84	<b>91</b>
Nishimura <sup>131</sup> 2020	75	88	71		
<i>Nghiên cứu này</i>	57	83	76,6	92,8	89,4

(\*) nhánh 1 và (\*\*) nhánh 2 của nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên pha 3

Các nghiên cứu pha 2, 3 cho UTVMH giai đoạn tiến triển được XTĐBL đồng thời với cisplatin có hóa chất hỗ trợ cho kết quả ước tính 3 năm ST toàn bộ là 75-88% và ST không bệnh là 70-73% (xem Bảng 4.3).<sup>16,21,74,131</sup> Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự với ST toàn bộ là 83% và ST không bệnh là 77%. Gần đây, 3 thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên đều thực hiện ở trường đại học Sun Yat-sen Trung Quốc cho kết quả sống thêm 3 năm rất cao với ST toàn bộ từ 89-95%, ST không bệnh 80-85% cho nhánh hóa trị tân hỗ trợ theo sau hóa xạ trị đồng thời (xem Bảng 4.3).<sup>8,9,101-103</sup> Giới hạn tuổi trong các thử nghiệm lâm sàng từ 36-49 tuổi (trung vị 42),<sup>102</sup> 19-65 tuổi (trung vị 44)<sup>103</sup> và 18-64 tuổi (trung vị 46)<sup>9</sup> cũng là một yếu tố quan trọng góp phần tạo nên thành công trong trong các nghiên cứu này.

Nghiên cứu của Wang và cộng sự<sup>84</sup> trên 138 BN UTVMH với 82% ở giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời, 68% có hóa chất hỗ trợ hoặc tân hỗ trợ. Tỷ lệ ước tính 3 năm cho ST toàn bộ, ST không bệnh, ST không di căn xa tương ứng là 83,1%, 70% và 79,5%. ST không tái phát tại chỗ và tại vùng tương ứng là 93,9% và 96,3%. Tác giả cũng chỉ ra tái phát tại chỗ-tại vùng xảy ra chủ yếu trong 2 năm đầu tiên, trung vị của thời gian tái phát là 16 tháng (4-23 tháng), trung vị của thời gian di căn xa là 9,5 tháng (3-23 tháng). Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ ST toàn bộ, ST không tái phát tại chỗ, tại vùng tương đương với nghiên cứu của Wang, nhưng có tỷ lệ ST không di căn xa và ST không bệnh cao hơn tương ứng 12% và 7%. Gần đây, trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên so sánh kỹ thuật nâng liều đồng thời với nâng liều tuần tự cho XTĐBL trong UTVMH với 85% giai đoạn III-IVB, Lertbutsayanukul và cộng sự<sup>74</sup> báo cáo tỷ lệ ước tính 3 năm ST toàn bộ là 84-86%, ST không tiến triển là 73%, ST không di căn xa là 82% và ST không tái phát tại chỗ, tại vùng là 95-100% ở 2 nhánh của nghiên cứu. Tỷ lệ hoàn thành 6 chu kỳ cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> với xạ trị là 89% và hóa trị hỗ trợ là 76%.

#### 4.2.3.2. *Sống thêm theo giai đoạn T, N và giai đoạn bệnh*

Theo giai đoạn T, các tỷ lệ sống thêm 3 năm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P > 0,05$ ) (xem Bảng 3.16). Mặc dù, tỷ lệ ST 3 năm không tái phát tại chỗ theo giai đoạn T không có sự khác biệt, 4 bệnh nhân tái phát tại chỗ có 3 bệnh nhân ở giai đoạn T4, 1 bệnh nhân ở giai đoạn T1 (mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy không sừng hóa). Tái phát xảy ra trong thể tích xạ trị GTV70 (4 BN) và GTV59.5 (1 BN). Các tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn T không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu nhỏ của nghiên cứu. Phân tích đa biến trong các nghiên cứu có số lượng bệnh nhân lớn được XTĐBL, giai đoạn T là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST toàn bộ, ST không tái phát tại chỗ, ST không bệnh và ST không di căn xa.<sup>19,23</sup> Giai đoạn T4 là yếu tố tiên lượng xấu nhất cho ST không tái phát tại chỗ hoặc tại chỗ-tại vùng trong nhiều nghiên cứu.<sup>19,23,102</sup>

Theo giai đoạn N, sống thêm không tái phát tại vùng, ST không di căn xa và ST không bệnh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $P < 0,05$ ) (xem Bảng 3.17). 2 BN tái phát tại vùng ở giai đoạn N3; 4 BN di căn xa bao gồm 3 BN ở giai đoạn N3, 1 BN ở giai đoạn T4N2; 12 BN có biến cố ST không bệnh bao gồm tái phát tại chỗ-tại vùng hoặc/và di căn xa hoặc/và tử vong bao gồm 6 BN là N3, 4 BN là N2 và 2 BN là N1. ST toàn bộ theo giai đoạn T chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê có thể do cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ. Phân tích đa biến trong các nghiên cứu có số lượng bệnh nhân lớn được XTĐBL, giai đoạn N là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST toàn bộ, ST không tái phát tại vùng, ST không bệnh và ST không di căn xa.<sup>19,23</sup> Sun và cộng sự<sup>103</sup> đã chỉ ra giai đoạn hạch N3 là yếu tố tiên lượng độc lập có nguy cơ xảy ra biến cố cao nhất trong ST không di căn xa (HR = 6,021, 95% CI 1,699-21,334,  $P = 0,005$ ), ST không bệnh (HR = 3,595, 95% CI 1,306-9,896,  $P = 0,013$ ) và ST toàn bộ (HR = 5,430, 95% CI 1,181-24,972,  $P = 0,030$ ) trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3

đôi chứng ngẫu nhiên so sánh hóa trị tân bổ trợ PF theo sau hóa xạ trị đồng thời với hóa xạ trị đồng thời đơn thuần. Giai đoạn N3 cũng là yếu tố tiên lượng xấu nhất cho ST không di căn xa, ST toàn bộ trong nhiều thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên.<sup>24,92,102</sup> Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ ST không bệnh, ST không di căn xa và ST không tái phát tại vùng ở giai đoạn N3 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với N1, N2 trong phân tích đơn biến là phù hợp với kết quả trong nhiều nghiên cứu trước đó. 100% biến cố (2 BN) cho ST không tái phát tại vùng, 75% biến cố (3 BN) cho ST không di căn và 50% biến cố (6 BN) cho ST không bệnh là N3.

*Theo giai đoạn bệnh*, tỷ lệ ước tính 36 tháng cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không di căn xa, ST không bệnh cao hơn ở nhóm BN giai đoạn III so với giai đoạn IVAB ( $p < 0,05$ ) (xem Bảng 3.18). ST toàn bộ không có sự khác biệt, mặc dù giai đoạn IVAB là 74,6% thấp hơn giai đoạn III là 91,2% ( $p = 0,123$ ). 100% biến cố (5 BN) cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, 100% biến cố (4 BN) cho ST không di căn và 83% biến cố (10 BN) cho ST không bệnh là giai đoạn IVAB (xem Biểu đồ 3.8, 3.9, 3.10, 3.11).

#### **4.2.3.3. Ngưỡng tổng thể tích u tối ưu tiên lượng cho kết quả sống thêm**

Phân tích đường cong ROC cho thấy diện tích dưới đường cong AUC của giai đoạn bệnh và tổng thể tích u có giá trị gần tương đương nhau và có ý nghĩa tiên lượng cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không di căn xa, ST không bệnh ( $P < 0,05$ ) (xem Bảng 3.19, Biểu đồ 3.12). Tuy nhiên, chưa có ý nghĩa tiên lượng cho ST toàn bộ. Như vậy, phân tích đường cong ROC cho thấy các kết quả sống thêm theo giai đoạn bệnh phù hợp với kiểm định log-rank trong phân tích đơn biến (xem Bảng 3.18).

Phân tích đường cong ROC, ngưỡng tổng thể tích u (TTTU) tối ưu là 60  $\text{cm}^3$  tiên lượng cho ST không bệnh với độ nhạy 68,7% và độ đặc hiệu 75,6%; 77,8  $\text{cm}^3$  cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng với độ nhạy 80% và độ đặc

hiệu 80,8%; 89,6 cm<sup>3</sup> cho ST không di căn xa với độ nhạy 75% và độ đặc hiệu 86,8%. Trong phân tích đa biến, ngưỡng 60 cm<sup>3</sup> được chọn để phân tích cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng với độ nhạy 80% và độ đặc hiệu 71,2%. TTTU ít có giá trị dự báo cho ST toàn bộ với AUC = 0,684 (p=0,098). Tuy nhiên, ngưỡng giá trị tối ưu 60 cm<sup>3</sup> với độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 71,4% vẫn được đưa vào phân tích đa biến cho ST toàn bộ (xem Bảng 3.20).

Giá trị ngưỡng thể tích u bao gồm thể tích u nguyên phát, thể tích hạch di căn và tổng thể tích u tiên lượng cho kết quả sống thêm thay đổi khác nhau trong các nghiên cứu do sự khác biệt về giai đoạn bệnh, phác đồ điều trị và phương pháp xác định thể tích. Nhiều báo cáo ngưỡng giá trị thể tích u nguyên phát tiên lượng cho các kết quả sống thêm rất khác nhau từ 33-55 cm<sup>3</sup>, chủ yếu là nghiên cứu hồi cứu sử dụng XTĐBL.<sup>112,113,116-118</sup> Hiện tại, chỉ có 1 nghiên cứu hồi cứu trên 455 bệnh nhân UTMH được XTĐBL báo cáo giá trị tiên lượng của tổng thể tích u. Liang và cộng sự<sup>115</sup> chỉ ra TTTU là một yếu tố tiên lượng độc lập cho tất cả kết quả sống thêm với ngưỡng 28 cm<sup>3</sup>, thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Nguyên nhân có thể do nghiên cứu của Liang có cả giai đoạn I-II, 288/314 bệnh nhân giai đoạn III-IVAB được điều trị hóa chất và tác giả không cung cấp rõ thông tin về số bệnh nhân được hóa chất tân bổ trợ hoặc bổ trợ, tỷ lệ hoàn thành phác đồ hóa chất. Trong khi đó, nghiên cứu này bao gồm 57 BN giai đoạn III-IVB có tỷ lệ 100% hoàn thành 3 chu kỳ cisplatin đồng thời với xạ trị và 93% hoàn thành 3 chu kỳ hóa chất bổ trợ PF. Ngưỡng TTTU trong nghiên cứu chúng tôi tương tự nghiên cứu của He và cộng sự<sup>112</sup> với đặc điểm bệnh nhân tương đồng. He và cộng sự<sup>112</sup> báo cáo ngưỡng thể tích u nguyên phát cho tiên lượng ST toàn bộ, ST không tái phát tại vùng, sống thêm không di căn xa và ST không tiến triển tương ứng là 46,4 cm<sup>3</sup>, 57,9 cm<sup>3</sup>, 75,4 cm<sup>3</sup> và 46,4 cm<sup>3</sup>.



#### 4.2.3.4. *Sống thêm theo tổng thể tích u*

So sánh tỷ lệ ST không bệnh, ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST toàn bộ ở ngưỡng TTTU là  $60 \text{ cm}^3$ , ST không di căn xa ở ngưỡng  $89,6 \text{ cm}^3$ . Tỷ lệ ước tính 36 tháng ST không bệnh, ST toàn bộ và ST không tái phát tại chỗ-tại vùng ở nhóm  $\text{TTTU} \leq 60 \text{ cm}^3$  so với nhóm  $\text{TTTU} > 60 \text{ cm}^3$  tương ứng là 86,8 so với 55,4% ( $P = 0,002$ ), 90,6 so với 67,1% ( $P = 0,041$ ) và 95,8 so với 75% ( $P = 0,009$ ) (xem Bảng 3.21, Biểu đồ 3.13, 3.15 và 3.16). Tỷ lệ ước tính 36 tháng cho sống thêm không di căn xa ở nhóm bệnh nhân có  $\text{TTTU} \leq 89,6 \text{ cm}^3$  là 97,9% so với 66,7% ở  $\text{TTTU} > 89,6 \text{ cm}^3$  ( $P = 0,001$ ) (xem Biểu đồ 3.14). So sánh với kết quả sống thêm theo giai đoạn bệnh, tỷ lệ ước tính 36 tháng cho ST không tái phát tại chỗ-tại vùng, ST không di căn xa, ST không bệnh cao hơn ở nhóm BN giai đoạn III so với giai đoạn IVAB ( $P < 0,05$ ), nhưng ST toàn bộ không có sự khác biệt ở giai đoạn III và IVAB ( $P = 0,123$ ) (xem Bảng 3.18). Kết quả phân tích đơn biến sử dụng kiểm định log-rank so sánh sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn và theo ngưỡng TTTU gợi ý yếu tố TTTU ảnh hưởng mạnh hơn yếu tố giai đoạn bệnh lên kết quả sống thêm. Cả 4 kết quả sống thêm đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi phân tích theo tổng thể tích u, trong khi đó chỉ 3 kết quả sống thêm có ý nghĩa thống kê khi phân tích theo giai đoạn bệnh.

Nghiên cứu hồi cứu trên 455 bệnh nhân UTMH được XTĐBL với 63,3% giai đoạn III-IVB có hóa trị, Liang và cộng sự<sup>115</sup> báo cáo tỷ lệ ước tính 4 năm ST không bệnh, ST toàn bộ, ST không di căn xa và ST không tái phát tại chỗ-tại vùng ở nhóm  $\text{TTTU} \leq 28 \text{ cm}^3$  so với nhóm  $\text{TTTU} > 28 \text{ cm}^3$  tương ứng là 90,9 so với 69,8% ( $P < 0,001$ ), 95,1 so với 75,1% ( $P < 0,001$ ), 93,4 so với 77,8% ( $P < 0,001$ ) và 95,8 so với 88,1% ( $P = 0,005$ ). Nghiên cứu này có hạn chế là số lượng mẫu nhỏ chỉ 57 bệnh nhân, thời gian theo dõi chưa đủ dài để tiếp tục ghi nhận tái phát, di căn. Vì vậy, nghiên cứu chưa tìm ra được giá trị

ngưỡng TTTU chung để tiên lượng cho tất cả các kết quả sống thêm. Tuy nhiên, kết quả phân tích đơn biến trên cho thấy yếu tố tổng thể tích u có ảnh hưởng rõ rệt lên kết quả sống thêm của nghiên cứu.

#### **4.2.4. Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng cho kết quả sống thêm**

Phân tích đa biến được điều chỉnh theo các yếu tố có ảnh hưởng đến tiên lượng là tuổi ( $\leq 45$  tuổi,  $> 45$  tuổi), giới (nam, nữ), giai đoạn bệnh (III, IVAB) và TTTU, kết quả được liệt kê trong Bảng 3.22. TTTU ( $\leq 60 \text{ cm}^3$ ,  $> 60 \text{ cm}^3$ ) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh (HR = 5,170, 95% CI 1,564 - 19,433, P = 0,007) và ST không tái phát tại chỗ-tại vùng (HR = 8,909, 95% CI 1,282 - 115,427, P = 0,026). TTTU ( $\leq 89,6 \text{ cm}^3$ ,  $> 89,6 \text{ cm}^3$ ) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không di căn xa (HR = 8,223, 95% CI 1,296 - 90,281, P = 0,026). Qua phân tích đa biến cho thấy ST không bệnh của bệnh nhân với TTTU  $\leq 60 \text{ cm}^3$  cao gấp 5 lần so với TTTU  $> 60 \text{ cm}^3$ , ST không tái phát tại chỗ-tại vùng của bệnh nhân với TTTU  $\leq 60 \text{ cm}^3$  cao gấp 8 lần so với TTTU  $> 60 \text{ cm}^3$  và ST không di căn xa của bệnh nhân với TTTU  $\leq 89,6 \text{ cm}^3$  cao gấp 8 lần so với TTTU  $> 89,6 \text{ cm}^3$ . Các yếu tố giai đoạn bệnh, tuổi, giới không phải là yếu tố tiên lượng độc lập, trong đó giai đoạn bệnh có xu hướng ảnh hưởng thứ 2 sau TTTU. Với ST toàn bộ, TTTU không phải là yếu tố tiên lượng độc lập mặc dù có xu hướng ảnh hưởng lớn nhất (HR = 3,183, p=0,095) trong các yếu tố phân tích đa biến.

Liang và cộng sự<sup>115</sup> đã chỉ ra TTTU ( $\leq 28 \text{ cm}^3$ ,  $> 28 \text{ cm}^3$ ) là yếu tố tiên lượng độc lập cho ST không bệnh (HR = 4,523, 95% CI 2,482 – 8,241, P < 0,001), ST toàn bộ (HR = 3,231, 95% CI 1,776 – 5,878, P < 0,001), ST không di căn xa (HR = 3,749, 95% CI 1,877 – 7,489, P < 0,001) và ST không tái phát tại chỗ-tại vùng (HR = 3,810, 95% CI 1,679 – 8,645, P = 0,001). Tích hợp tổng thể tích u với giai đoạn bệnh có giá trị tiên lượng cao hơn giai đoạn bệnh đơn thuần khi phân tích đường cong ROC. Kết quả phân tích đa biến trong nghiên

cứu của Liang cũng chỉ ra TTTU là yếu tố tiên lượng độc lập và có ảnh hưởng lớn nhất lên tất cả kết quả sống thêm.

Mặc dù có tương quan chặt chẽ với giai đoạn bệnh, tổng thể tích u có mức độ dao động lớn ngay trong cùng một giai đoạn (xem Bảng 3.10, Biểu đồ 3.3). Phân tích đa biến cho thấy tổng thể tích u là yếu tố tiên lượng độc lập cho 3 kết quả sống thêm dù cỡ mẫu của nghiên cứu chỉ 57 BN, trong khi đó giai đoạn bệnh không là yếu tố tiên lượng độc lập. Qua đó cho thấy, nếu 2 bệnh nhân cùng một giai đoạn bệnh giống nhau, nếu có thể tích u khác nhau có thể sẽ có tiên lượng khác nhau. Trong hệ thống giai đoạn TNM theo AJCC 2010 và 2017 của UTVMH, giai đoạn T vẫn được phân loại trên cơ sở xâm lấn các cấu trúc giải phẫu tại vùng và xâm lấn thần kinh.<sup>46,56</sup> Đây vẫn là hạn chế lớn của xếp loại giai đoạn TNM bệnh UTVMH trong kỷ nguyên xạ trị điều biến liều để cá thể hóa sâu hơn nữa cho các dưới nhóm TNM.<sup>132</sup> Tóm lại, cùng với nồng độ EBV-DNA huyết thanh, thể tích u nguyên phát và hạch di căn là công cụ định lượng đầy hứa hẹn để kết hợp với giai đoạn TNM cho UTVMH nhằm cá thể hóa chiến lược điều trị trong kỷ nguyên XTĐBL, đặc biệt cho các dưới nhóm có mức độ tiên lượng tương đối không đồng nhất.

### **4.3. Độc tính của phác đồ**

#### **4.3.1. Độc tính cấp**

Về độc tính cấp trên hệ tạo máu, tỷ lệ độc tính độ 2, 3 và 4 tương ứng là 38,6%, 28,1% và 8,8%, không có độc tính độ 5 (xem Bảng 3.23). Độc tính cấp độ 3, 4 chủ yếu là giảm bạch cầu hạt và giảm bạch cầu. Giảm bạch cầu hạt độ 4 xảy ra trên 5 BN, giảm bạch cầu độ 4 xảy ra trên 3 BN, giảm tiểu cầu độ 4 xảy ra trên 1 bệnh nhân mắc sốt xuất huyết trong quá trình hóa xạ trị. Sốt giảm bạch cầu hạt xảy ra trên 3 BN (5,3%). Tỷ lệ thiếu máu độ 2 và 3 tương ứng là 24,6% (14 BN) và 1,8% (1 BN), không có độ 4. Đáng chú ý là 2 BN hoại tử vòm độ 4 gây chảy máu vòm độ 5 sau điều trị đều thiếu máu độ 2, 3.

*Về độc tính cấp trên chức năng gan, thận* (xem Bảng 3.23): không có độc tính cấp độ 3, 4, 5 trên chức năng thận. Tăng creatinine máu độ 1, 2 tương ứng là 21,1% (12 BN) và 1,8% (1 BN). Độc tính trên chức năng gan bao gồm tăng GOT, GPT và bilirubin máu chủ yếu là độ 1 chiếm 52,6% (30 BN), độ 2, 3 và 4 tương ứng là 8,8% (5 BN), 1,8% (1 BN) và 1,8%. Không có độc tính cấp độ 5. Bệnh nhân có độc tính độ 4 trên chức năng gan do viêm gan virus B cấp sau chu kỳ 1 hóa trị hỗ trợ PF.

*Về độc tính cấp ngoài hệ tạo máu* (xem Bảng 3.24): không có độc tính cấp độ 4, 5 ngoài hệ tạo máu. Độ 3 xảy ra chủ yếu là viêm niêm mạc (19,3%) và sụt cân (10,5%). Sụt cân độ 1 chiếm 59,6%, độ 2 chiếm 22,8%, độ 3 chiếm 10,5%. Tất cả bệnh nhân có viêm niêm mạc hầu trong đó, độ 1 chiếm 12,3%, độ 2 chiếm chủ yếu với 64,9%, độ 3 chiếm 19,3%. Tê bì chân tay độ 1, 2 và 3 gây ra bởi bệnh lý thần kinh do hóa chất tương ứng là 59,6% (34 BN), 22,8% (13 BN) và 1,8% (1 BN). Buồn nôn độ 1, 2, 3 tương ứng là 56,1%, 21,1% và 10,5%. Nôn độ 1, 2, 3 tương ứng là 50,9%, 15,8% và 8,8%. Rụng tóc độ 1 và độ 2 tương ứng là 50,6% và 49,1%, trong đó rụng tóc vùng gáy sau xạ trị điều biến liều là dễ dàng nhận biết do tán xạ từ gói đầu. Viêm da độ 3 là 3,5%.

*Tóm lại*, nghiên cứu này không có độc tính cấp độ 5. Độc tính cấp độ 3 và 4 trên hệ tạo huyết tương ứng là 28,1% và 8,8%, chủ yếu là giảm bạch cầu và bạch cầu hạt. Độc tính cấp độ 3 và 4 ngoài hệ tạo huyết tương ứng là 26,3% và 1,8%, chủ yếu là viêm niêm mạc hầu, sụt cân, nôn và buồn nôn. Bên cạnh sự theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị của nhân viên y tế, được hướng dẫn tự chăm sóc, theo dõi và tuân thủ chặt chẽ các hướng dẫn là cực kỳ quan trọng cho bệnh nhân và người nhà bệnh nhân giúp giảm thiểu tối đa mức độ độc tính cấp cũng như kịp thời phát hiện các dấu hiệu của các độc tính nguy hiểm như sốt giảm bạch cầu hạt.

*So sánh độc tính cấp trên hệ tạo máu và chức năng gan thận.* Nghiên cứu có thiết kế tương tự sử dụng xạ trị 3D-CRT, Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> báo cáo không có độc tính cấp độ 5. Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1, 2, 3 và 4 tương ứng là 26,8%, 28,6%, 3,6% và 1,8%. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 1, 2 và 3 tương ứng là 25%, 12,5% và 5,4%, không có độc tính độ 4. Tỷ lệ thiếu máu độ 1, 2 và 3 tương ứng là 41,1%, 7,1% và 1,8%, không có độc tính độ 4. Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1, 2 tương ứng là 8,9% và 3,6%, không có độc tính độ 3, 4. Độc tính độ 1 trên gan và thận tương ứng 10,7 và 5,4%, không có độc tính cấp độ 2, 3, 4, 5 trên chức năng gan, thận. Nghiên cứu hóa trị tân bổ trợ 3 chu kỳ PF theo sau hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> hàng tuần x 6 tuần sử dụng kỹ thuật 3D-CRT cho UTMH giai đoạn N2-3M0, Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> báo cáo tỷ lệ độc tính gần tương tự nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> với tỷ lệ độc tính độ 3-4 rất thấp, không có độc tính độ 5. Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1-2 là 71,1%, độ 3 là 1-2% và không có độc tính độ 4. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 1-2 là 52,2%, độ 3 là 8,2-10,4%, độ 4 là 2,1%. Tỷ lệ thiếu máu độ 1-2 là 82,2%, độ 3 là 2,1-3,3%, không có độc tính độ 4. Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1-2 là 11,1%, độ 3 là 1,1% và độ 4 là 1,1-2,1%. Độc tính độ 1 trên gan và thận tương ứng là 2,1% và 23,2%, không có độc tính độ 2-5.

So với nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> và Phạm Tiến Chung,<sup>107</sup> nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ giảm bạch cầu và bạch cầu hạt độ 3-4 cao hơn rõ rệt, nhưng các độc tính huyết học khác và chức năng gan thận gần tương đồng. Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 tương ứng là 28,1% và 5,3%, giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 tương ứng là 19,3% và 8,8%; trong khi các nghiên cứu của Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> và Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> có tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 tương ứng từ 1-3,6% và 0-1,8%, giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 tương ứng là 5,4-10,4% và 0-2,1%. Cả 3 nghiên cứu đều dùng phác đồ PF 3 chu kỳ đủ liều cho hóa trị bổ trợ hoặc tân bổ trợ, tổng liều cisplatin cho hóa xạ trị đồng thời 300 mg/m<sup>2</sup> cho nghiên cứu

của chúng tôi và Bùi Vinh Quang,<sup>105</sup> 180 mg/m<sup>2</sup> cho nghiên cứu của Phạm Tiến Chung.<sup>107</sup> Vì vậy, sự khác nhau về tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3-4 có thể do chỉ định dùng thuốc kích thích sản xuất bạch cầu, thời điểm xét nghiệm công thức máu.

So với các thử nghiệm lâm sàng pha 2, 3 về hóa xạ trị đồng thời có hóa trị hỗ trợ hoặc tân bổ trợ trên thế giới, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ độc tính cấp trên hệ tạo máu và chức năng gan thận gần tương đương. Thử nghiệm pha 2 RTOG 0225<sup>21</sup> và JCOG 1015<sup>131</sup> có thiết kế tương tự INT 0099 sử dụng XTĐBL. Lee và cộng sự<sup>21</sup> báo cáo tỷ lệ độc tính cấp độ 3 và 4 trên hệ tạo máu tương ứng là 45,5% và 5,9%, có 1 BN sốt giảm bạch cầu hạt độ 5, độc tính cấp độ 3-4 trên chức năng gan là dưới 1,5%, độc tính độ 3 trên chức năng thận là 2,9%. Nishimura và cộng sự<sup>131</sup> báo cáo tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 tương ứng là 42,7% và 4%, giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 tương ứng là 24% và 5,3%, thiếu máu độ 3 là 17,3%, giảm tiểu cầu độ 4 là 1% và suy thận độ 3 chỉ 2,7%.

Trong 3 thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên có nhánh điều trị theo phác đồ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> hàng tuần x 7 tuần theo sau hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ PF cho tỷ lệ độc tính khá tương đồng.<sup>24,74,99</sup> Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3-4 là 20-38%, giảm bạch cầu hạt độ 3-4 là 10-20%, thiếu máu độ 3-4 dưới 2%, giảm tiểu cầu độ 3-4 dưới 6% và độc tính cấp độ 3-4 trên chức năng gan, thận dưới 1%.

Gần đây, hóa trị tân bổ trợ có 3 thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên ở vùng dịch tễ tương ứng với 3 phác đồ docetaxel, cisplatin và 5-fluorouracil (TPF)<sup>101,102</sup>; cisplatin và 5-fluorouracil (PF)<sup>8,103</sup>; gemcitabine và cisplatin (GP) cho UTVMH giai đoạn III-IVB.<sup>9</sup> Trong nghiên cứu so sánh tân bổ trợ 2 chu kỳ PF theo sau hóa xạ trị với cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ngày 1, 22, 43 với hóa xạ trị đơn thuần, Cao và cộng sự<sup>103</sup> báo cáo tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 tương ứng là 19-23% và 1%, giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 tương ứng là 13-22% và 2-3%, thiếu máu độ 3-4 dưới 2%, giảm tiểu cầu độ 3-4 dưới 2%. Do nghiên

cứ của Cao và cộng sự<sup>103</sup> chỉ điều trị 2 chu kỳ PF, tỷ lệ giảm bạch cầu và bạch cầu hạt độ 3-4 thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Trong 2 nghiên cứu còn lại điều trị đủ 3 chu kỳ tân bổ trợ TPF<sup>102</sup> hoặc GP<sup>9</sup> theo sau hóa xạ trị với cisplatin 80 mg/m<sup>2</sup> ngày 1, 22, 43, tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3-4 là 26-40%, giảm bạch cầu hạt độ 3-4 là 28-42%, độc tính cấp độ 3-4 trên gan thận dưới 2,5%. Như vậy, phác đồ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin hàng tuần hoặc mỗi 3 tuần có hóa chất tân bổ trợ hoặc bổ trợ đều có độc tính độ 3-4 trên hệ tạo máu trên 20%-45%, độc tính cấp độ 3-4 trên chức năng gan thận dưới 2,5%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỷ lệ độc tính cấp độ 3-4 trên hệ tạo máu và chức năng gan thận trong khoảng giới hạn này.

*So sánh độc tính cấp ngoài hệ tạo máu.* Nghiên cứu Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> chỉ ra tỷ lệ độc tính cấp độ 3-4 xảy ra phổ biến trên da và niêm mạc. Tỷ lệ viêm niêm mạc hầu độ 3, 4 tương ứng là 39,2% và 1,8%, viêm da độ 3, 4 tương ứng là 41,1% và 5,4%, nôn độ 3 là 8,9%, khô miệng cấp độ 3 là 10,7%. Ngược lại, Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> báo cáo tỷ lệ viêm niêm mạc độ 3 chỉ 2,2%, không có viêm niêm mạc độ 4, không có viêm da độ 3-4. Tỷ lệ buồn nôn độ 3, 4 tương ứng là 6,2-11,4%, 4,1%. Tỷ lệ nôn độ 3, 4 tương ứng là 9,3-12,6% và 2,1-4,3%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có độc tính độ 4, 5 ngoài hệ tạo máu và chức năng gan thận. Tỷ lệ viêm niêm mạc hầu độ 3 chiếm 19,3% thấp hơn 2 lần so với nghiên cứu của Bùi Vinh Quang, nhưng cao 10 lần so với nghiên cứu của Phạm Tiến Chung. Tỷ lệ viêm da độ 3 là 3,5% thấp hơn nghiên cứu của Bùi Vinh Quang là 41,1%. Tỷ lệ buồn nôn và nôn độ 3 tương đương với các nghiên cứu của Bùi Vinh Quang và Phạm Tiến Chung. Sự khác nhau trong tỷ lệ viêm niêm mạc và viêm da có thể do hướng dẫn và tuân thủ hướng dẫn chăm sóc da và niêm mạc của bệnh nhân trong các nghiên cứu là khác nhau.

So với các nghiên cứu trên thế giới sử dụng XTĐBL, thử nghiệm pha 2 RTOG 0225<sup>21</sup> chỉ ra tỷ lệ viêm niêm mạc độ 3, 4 tương ứng là 36,8% và 4,4%,

viêm da độ 3 là 13,2%, không có viêm da độ 4. Nghiên cứu pha 2 JCOG 1015<sup>131</sup> báo cáo tỷ lệ viêm niêm mạc hầu độ 3 là 56%, viêm da độ 3 là 10,6%, không có viêm da và niêm mạc độ 4, buồn nôn độ 3 là 24%. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ viêm da và niêm mạc thấp hơn 2 lần so với nghiên cứu RTOG 0225 và JCOG 1015. Gần đây, trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên so sánh kỹ thuật nâng liều đồng thời với nâng liều tuần tự cho XTĐBL trong UTMH với 85% giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị có hóa trị hỗ trợ, Lertbutsayanukul và cộng sự<sup>74</sup> báo cáo tỷ lệ viêm niêm mạc độ 3-4 là 25-27%, viêm da độ 3-4 là 8-15%, buồn nôn độ 3-4 là 6-13%, nôn độ 3-4 là 7-8%, sụt cân độ 3-4 là 6-11% cho cả 2 nhánh nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ viêm da, viêm niêm mạc, nôn, buồn nôn và sụt cân độ 3-4 tương tự nghiên cứu của Lertbutsayanukul.

#### **4.3.2. Độc tính muện**

Về độc tính khô miệng, chúng tôi đánh giá khô miệng tại thời điểm 3 tháng sau khi kết thúc điều trị (thời điểm viêm niêm mạc hầu đã phục hồi gần hoàn toàn) và các thời điểm tái khám để đánh giá khả năng phục hồi của các tuyến nước bọt. Theo tiêu chuẩn đánh giá CTCAE 4.03, có 2 cách đánh giá độ khô miệng là triệu chứng chủ quan của bệnh nhân và đo thể tích lượng nước bọt tiết ra khi kích thích. Nghiên cứu của chúng tôi dựa trên triệu chứng chủ quan của bệnh nhân khi hỏi bệnh như sau: không khô miệng (độ 0) là bệnh nhân không có triệu chứng khô miệng, có thể ăn các thức ăn khô như bánh mỳ; độ 1 là có triệu chứng khô miệng (nước bọt khô và đặc) nhưng không cần thay đổi khẩu phần ăn, ăn cơm không cần canh hoặc thức ăn có nhiều nước; độ 2 là phải thay đổi cách thức ăn, ăn cơm cần phải có canh hoặc thức ăn chứa nhiều nước, hoặc thức ăn là bột, cháo, các loại thức ăn mềm và ướt; độ 3 là không có khả năng cung cấp đủ dinh dưỡng bằng đường miệng, cần phải đặt sonde dạ dày hoặc nuôi dưỡng đường tĩnh mạch. Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, tỷ lệ khô miệng



độ 1, 2 tương ứng là 40,4% và 59,6%, không có khô miệng độ 3. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ khô miệng độ 1, 2 tương ứng là 54,4% và 10,5%, không có khô miệng độ 3. 71,9% (41 BN) có phục hồi độ khô miệng. Thời gian phục hồi độ khô miệng trung bình là 12 tháng (3-36 tháng) (xem Bảng 3.27).

Kết quả về tỷ lệ khô miệng trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đó trên thế giới về hóa xạ trị sử dụng XTĐBL có hóa trị hỗ trợ.<sup>17,21,74,131</sup> Thử nghiệm lâm sàng pha 2 RTOG 0225<sup>21</sup> đánh giá độ khô miệng bằng phương pháp đo thể tích lượng nước bọt tiết ra khi kích thích. Tại thời điểm 1 năm sau điều trị, tỷ lệ khô miệng độ 1, 2 và 3 tương ứng là 51,9%, 13,5% và 2,9%. Thử nghiệm lâm sàng pha 2 JCOG 1015<sup>131</sup> báo cáo tỷ lệ khô miệng độ 1, 2 tương ứng là 75,4% và 9,2%, không có độ 3, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình 3 năm. Thử nghiệm lâm sàng pha 3 bao gồm 249 BN UTMH giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 80-100 mg/m<sup>2</sup> sử dụng XTĐBL, Wu và cộng sự<sup>73</sup> báo cáo tỷ lệ khô miệng độ 1, 2 và 3 tại thời điểm 3 tháng sau khi kết thúc điều trị tương ứng là 15,3%, 72,7% và 11,6%. Tại thời điểm 2 năm sau điều trị, tỷ lệ khô miệng độ 1, 2 tương ứng là 74,9% và 13,2%, không có khô miệng độ 3. Gần đây, các thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên sử dụng XTĐBL báo cáo tỷ lệ khô miệng độ 3 rất thấp từ 1-5% tại thời điểm kết thúc nghiên cứu cho UTMH giai đoạn tiến triển.<sup>74,101</sup> Trong nghiên cứu phân tích tổng hợp, Du và cộng sự<sup>71</sup> chỉ ra tỷ lệ khô miệng ở nhóm XTĐBL thấp hơn 79% so với xạ trị 2D (OR = 0,21; 95% CI 0,09-0,51).

Các nghiên cứu trong nước sử dụng kỹ thuật xạ trị 2D hoặc 3D-CRT cho UTMH giai đoạn III-IVB có phối hợp với hóa trị đã chỉ ra khô miệng độ 3 có tỷ lệ cao. Đặng Huy Quốc Thịnh<sup>106</sup> báo cáo tỷ lệ khô miệng độ 3, 4 tương ứng là 52% và 7%. Bùi Vinh Quang<sup>105</sup> báo cáo tỷ lệ khô miệng độ 2, 3 tương ứng là 77% và 23%. Phạm Tiến Chung<sup>107</sup> chỉ ra tỷ lệ khô miệng độ 3 là 17% tại thời

điểm 12 tháng sau điều trị. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi không có khô miệng độ 3 và tỷ lệ khô miệng độ 2 chỉ 10,5%.

Tóm lại, XTĐBL đã góp phần giảm tỷ lệ khô miệng rõ rệt trong nghiên cứu của chúng tôi khi so với các nghiên cứu khác sử dụng kỹ thuật xạ trị quy ước. Giảm tỷ lệ khô miệng góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTMH sau điều trị.

Về các độc tính muộn khác (xem Bảng 3.26), 2 BN (3,5%) hoại tử vòm độ 4 sau điều trị gây chảy máu vòm độ 5 tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng sau điều trị; 1 BN (1,8%) hẹp động mạch cảnh trong độ 4 vùng nền sọ tại thời điểm 36 tháng. Tỷ lệ độc tính muộn chủ yếu là độ 1 (64,9%) và độ 2 (12,3%), phổ biến là khô miệng, nhược giáp và thiếu sản da. Nhược giáp (38,6%) không có triệu chứng lâm sàng vì bệnh nhân được điều trị bổ sung hoocmon tuyến giáp nếu có nhược giáp trên cận lâm sàng (bệnh nhân được xét nghiệm TSH, FT4 thường quy trong quá trình theo dõi). Không có hoại tử thùy dương ở thời điểm kết thúc nghiên cứu. Co rút cơ cổ (“chuột rút”) độ 1 được ghi nhận ở 8 BN (14%). Giảm thính lực xảy ra trên 7 BN trong đó 6 BN giảm thính lực độ 1; 1 BN xuất hiện điếc đột ngột 1 bên tai tại thời điểm 6 năm sau điều trị, được điều trị nội khoa và phục hồi một phần thính lực nhưng vẫn phải đeo máy trợ thính.

Trong nghiên cứu hồi cứu bao gồm 3328 BN UTMH được XTĐBL với trung vị thời gian theo dõi 80 tháng (2-181 tháng), Au và cộng sự<sup>23</sup> báo cáo tỷ lệ độc tính muộn có triệu chứng, trong đó hoại tử vòm chiếm 1,8% và các bệnh của động mạch cảnh chiếm 1,1%, như hẹp động mạch cảnh, giả phình. Nghiên cứu tiền cứu so sánh XTĐBL (306 BN) với xạ trị 2D (310 BN), Peng và cộng sự<sup>17</sup> báo cáo tỷ lệ chảy máu “sét đánh” là 2,6%. Li và cộng sự<sup>133</sup> báo cáo tỷ lệ hoại tử vòm 2,9% trong nghiên cứu bao gồm 7144 BN UTMH. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ hoại tử vòm độ 4 là 3,5% gây chảy máu vòm độ 5, tỷ lệ này vẫn cao hơn trong các báo cáo trên thế giới. Li và cộng sự<sup>133</sup> đã

thiết lập biểu đồ dự đoán cho hoại tử vòm sau xạ trị trong đó xạ trị lại có ảnh hưởng mạnh nhất, tiếp theo là nồng độ huyết sắc tố  $<110$  g/L, albumin huyết thanh  $<35$  g/L và bệnh đái tháo đường. Các yếu tố khác như tuổi  $>46$ , mô bệnh học, giai đoạn T, nồng độ CRP huyết thanh, kỹ thuật xạ trị cũng có ảnh hưởng mức độ vừa đến nguy cơ hoại tử vòm. 2 BN hoại tử vòm trong nghiên cứu của chúng tôi đều có nguy cơ cao hoại tử theo biểu đồ dự đoán của Li và cộng sự. Qua đó cho thấy, nếu bệnh nhân có nguy cơ cao hoại tử vòm sau xạ trị sẽ phải có kế hoạch chăm sóc, theo dõi và dự phòng cho biến chứng có chất lượng cuộc sống thấp và mức độ tử vong cao này.

Lam và cộng sự<sup>134</sup> báo cáo tỷ lệ 30% hẹp động mạch cảnh trong (hẹp  $>50\%$  đường kính) sau xạ trị trong nghiên cứu gồm 71 BN UTMH bằng siêu âm Doppler màu. Au và cộng sự<sup>23</sup> báo cáo tỷ lệ 1,1% bệnh lý động mạch cảnh trong có triệu chứng sau XTĐBL trong nghiên cứu gồm 3328 bệnh nhân UTMH. Liao và cộng sự<sup>135</sup> chỉ ra nguy cơ hẹp động mạch cảnh sau xạ trị UTMH cao hơn 4-8 lần nhóm đối chứng trong phân tích tổng hợp bao gồm 1928 BN. Các tác giả khuyến cáo bệnh nhân UTMH nên được sàng lọc hẹp động mạch cảnh sau xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ ghi nhận có 1 BN (1,8%) hẹp động mạch cảnh trong độ 4 vùng nền sọ gây triệu chứng thiếu máu não tại thời điểm 36 tháng.

Tỷ lệ nhược giáp, giảm thính lực và thiếu sản da trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về XTĐBL. Peng và cộng sự<sup>17</sup> báo cáo tỷ lệ giảm thính lực là 26%. Nishimura và cộng sự<sup>131</sup> báo cáo tỷ lệ giảm thính lực độ 1, 2 và 3 tương ứng là 33%, 15% và 8%, nhược giáp là 32%, thiếu sản da độ 1-2 là 20%, trong thử nghiệm lâm sàng pha 2 JCOG 1015.

*Viêm tai giữa ứ dịch và viêm xoang sau điều trị* (xem Bảng 3.28). Viêm xoang và viêm tai giữa ứ dịch sau xạ trị thường không dẫn tới các biến chứng nghiêm trọng. Tuy nhiên, các triệu chứng ngạt mũi, chảy nước mũi có mủ, đau

đầu và ù tai trong thời gian dài có thể làm giảm đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTMH. Nghiên cứu của chúng tôi thống kê tỷ lệ viêm xoang, viêm tai giữa ứ dịch trước và sau điều trị. Tỷ lệ viêm tai giữa ứ dịch tăng gấp 2 lần sau điều trị (63,2%) so với trước điều trị (28,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định McNemar ( $P < 0,0001$ ). Tỷ lệ viêm xoang cấp và mạn tính tăng gần 6 lần sau điều trị (68,4%) so với trước điều trị (12,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo kiểm định McNemar ( $P < 0,0001$ ). Viêm xoang xảy ra chủ yếu ở xoang hàm, xoang bướm và xoang sàng. 47,4% bệnh nhân được chẩn đoán là viêm tai ứ dịch mới xuất hiện sau điều trị, 61,4% bệnh nhân viêm xoang mới sau điều trị ở thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Liang và cộng sự<sup>136</sup> báo cáo tỷ lệ viêm tai ứ dịch mới là 53% sau XTĐBL có phối hợp với hóa trị trong nghiên cứu bao gồm 85 BN UTMH. Su và cộng sự<sup>122</sup> báo cáo tỷ lệ viêm xoang mới là 70% sau XTĐBL trong nghiên cứu hồi cứu trên 283 BN UTMH. Tác giả cũng chỉ ra tỷ lệ viêm xoang cao nhất ở thời điểm 6-9 tháng sau xạ trị và có xu hướng giảm dần sau 12 tháng. Tỷ lệ viêm tai ứ dịch và viêm xoang mới sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu trên.

Tóm lại, tỷ lệ độc tính muộn độ 3-5 trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp dưới 5%, mặc dù có 2 bệnh nhân (3,5%) có hoại tử vòm độ 4 gây chảy máu vòm độ 5 và 1 BN (1,8%) hẹp động mạch cảnh trong độ 4. Không có hoại tử thùy thái dương và các biến chứng thần kinh như liệt tủy sống, không có biến chứng khít hàm. Xạ trị điều biến liều cải thiện độc tính khô miệng rõ rệt khi so với các nghiên cứu trong nước sử dụng kỹ thuật xạ trị quy ước. Tuy nhiên, nghiên cứu pha 3 đối chứng ngẫu nhiên, đa trung tâm là cần thiết để đánh giá hiệu quả thực tế của phác đồ trong điều trị UTMH giai đoạn tiến triển ở nước ta hiện nay.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 57 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB hoàn thành xạ trị điều biến liều đồng thời với 3 chu kỳ cisplatin có hóa chất hỗ trợ tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 1/2014 đến 10/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Kết quả điều trị

#### 1.1. Đáp ứng điều trị sau kết thúc xạ trị 4 tháng

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần của bệnh tương ứng là 96,5% và 3,5%. Không có trường hợp bệnh tiến triển và bệnh không thay đổi.

#### 1.2. Kết quả sống thêm 36 tháng

- Tỷ lệ sống thêm không di căn xa, sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 36 tháng tương ứng là 92,8%, 76,6% và 83,0%.

- Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ, sống thêm không tái phát tại vùng, sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng 36 tháng là 91,4%, 96,2%, 89,4%.

#### 1.3. Ngưỡng tổng thể tích u tiên lượng cho kết quả sống thêm

- Tổng thể tích u trung bình là 56,3 cm<sup>3</sup> (6,8 – 184,6 cm<sup>3</sup>).

- Phân tích đường cong ROC, ngưỡng tổng thể tích u tối ưu là 60 cm<sup>3</sup> tiên lượng cho sống thêm không bệnh; 77,8 cm<sup>3</sup> cho sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng; 89,6 cm<sup>3</sup> cho sống thêm không di căn xa.

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh, sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm toàn bộ có sự khác biệt ở ngưỡng tổng thể tích u 60 cm<sup>3</sup> (P<0,05). Sống thêm không di căn xa có sự khác biệt ở ngưỡng 89,6 cm<sup>3</sup> (P=0,041).

#### 1.4. Tổng thể tích u là yếu tố tiên lượng độc lập cho các kết quả sống thêm

- Tổng thể tích u ( $\leq 60$  cm<sup>3</sup>,  $>60$  cm<sup>3</sup>) là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không bệnh (HR 5,170, P = 0,007), sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng (HR 8,909, P = 0,026). Tổng thể tích u ( $\leq 89,6$  cm<sup>3</sup>,  $>89,6$  cm<sup>3</sup>) là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không di căn xa (HR 8,223, P = 0,026).

- Các yếu tố giai đoạn bệnh, tuổi, giới không phải là yếu tố tiên lượng độc lập trong phân tích đa biến.

## **2. Độc tính của phác đồ ở mức chấp nhận được**

### **2.1. Độc tính cấp**

- Tỷ lệ độc tính cấp độ 3, 4 là 47,4% và 8,8%. Độc tính độ 4 chủ yếu xảy ra trên hệ tạo huyết. Không có độc tính độ 5.

- Tỷ lệ độc tính cấp trên hệ tạo máu độ 3, 4 tương ứng là 28,1%, 8,8%. Độc tính cấp độ 3-4 chủ yếu là giảm bạch cầu và bạch cầu hạt.

- Không có độc tính cấp độ 3-4 trên chức năng thận. Độc tính độ 3, 4 trên chức năng gan tương ứng là 1,8% và 1,8%.

- Không có độc tính cấp độ 4 ngoài hệ tạo máu. Độ 3 xảy ra chủ yếu là viêm niêm mạc (19,3%), sụt cân (10,5%), buồn nôn (10,5%), nôn (8,8%).

### **2.2. Độc tính muộn**

- 2 bệnh nhân (3,5%) hoại tử vòm độ 4, gây chảy máu vòm độ 5 tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng sau điều trị; 1 bệnh nhân (1,8%) hẹp động mạch cảnh độ 4 trong vùng nền sọ tại thời điểm 36 tháng. Tỷ lệ độc tính muộn chủ yếu là độ 1 (64,9%), phổ biến là thiếu sản da (52,6%) và nhược giáp (38,6%).

- Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ khô miệng độ 1, 2 tương ứng là 54,4% và 10,5%, không có khô miệng độ 3. 71,9% bệnh nhân có phục hồi độ khô miệng. Thời gian phục hồi độ khô miệng trung bình là 12 tháng (3-36).

- 47,4% bệnh nhân được chẩn đoán là viêm tai ứ dịch mới, 61,4% bệnh nhân viêm xoang mới sau điều trị.

**KIẾN NGHỊ**

Xạ trị điều biến liều nên được áp dụng thường quy cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng bất cứ khi nào có thể để giảm độc tính muộn đồng thời tăng khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ-tại vùng. Phác đồ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa chất hỗ trợ vẫn đang đóng vai trò quan trọng trong chiến lược điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn tiên triển.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN  
QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Hoàng Đào Chinh, Bùi Quang Biểu, Lê Văn Quảng.** Kết quả hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều và hóa chất bổ trợ trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4/2018, trang 81-86.
2. **Hoàng Đào Chinh, Lê Văn Quảng.** Giá trị tiên lượng của tổng thể tích u ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVB sau xạ trị điều biến liều. Tạp chí Nghiên cứu Y học, số 1/2021, tập 137, trang 84-92.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Nasopharynx. Accessed May 28, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet.pdf>
2. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Viet Nam - Global Cancer Observatory. Accessed 25 May, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
3. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. Feb 15 2016;122(4):546-58. doi:10.1002/cncr.29795
4. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. Clinical Trial Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *J Clin Oncol*. Apr 1998;16(4):1310-1317.
5. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Oncol*. Sep 20 2005;23(27):6730-8. doi:10.1200/JCO.2005.16.790
6. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2015;16(6):645-655. doi:10.1016/s1470-2045(15)70126-9
7. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM, et al. What Is the Best Treatment of Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma? An Individual Patient Data Network Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. Feb 10 2017;35(5):498-505. doi:10.1200/JCO.2016.67.4119
8. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *European journal of cancer*. Sep 2019;119:87-96. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.007

9. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *The New England journal of medicine*. Sep 19 2019;381(12):1124-1135. doi:10.1056/NEJMoa1905287
10. Lee AWM, Ngan RKC, Ng WT, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. Aug 15 2020;126(16):3674-3688. doi:10.1002/cncr.32972
11. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. Mar 1 2021;39(7):840-859. doi:10.1200/JCO.20.03237
12. Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Apr 2021;32(4):452-465. doi:10.1016/j.annonc.2020.12.007
13. Kam MK, Chau RM, Suen J, Choi PH, Teo PM. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. Comparative Study Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1 2003;56(1):145-57.
14. Phua Chee Ee V, Tan BS, Tan AL, Eng KY, Ng BS, Ung NM. Dose planning study of target volume coverage with intensity- modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: Penang General Hospital experience. Comparative Study. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2013;14(4):2243-8.
15. Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1 2011;80(3):661-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.024
16. Xiao WW, Huang SM, Han F, et al. Local control, survival, and late toxicities of locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous modulated accelerated radiotherapy combined with cisplatin concurrent chemotherapy: long-term results of a phase 2 study. Clinical Trial, Phase II. *Cancer*. May 1 2011;117(9):1874-83. doi:10.1002/cncr.25754
17. Peng G, Wang T, Yang KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs.

- conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. Comparative Study  
Randomized Controlled Trial. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Sep 2012;104(3):286-93. doi:10.1016/j.radonc.2012.08.013
18. Moon SH, Cho KH, Lee CG, et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma : Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06). *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. Jun 2016;192(6):377-385. IMRT vs. 2D-Strahlentherapie oder konformaler 3D-Strahlentherapie beim Nasopharynxkarzinom : Folgen für das Überleben in einer koreanischen multizentrischen retrospektiven Studie (KROG 11-06). doi:10.1007/s00066-016-0959-y
19. Mao YP, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic factors and failure patterns in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy. *Chinese journal of cancer*. Dec 28 2016;35(1):103. doi:10.1186/s40880-016-0167-2
20. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1 2002;53(1):12-22.
21. Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. Clinical Trial, Phase II  
Comparative Study  
Multicenter Study  
Research Support, N.I.H., Extramural. *J Clin Oncol*. Aug 1 2009;27(22):3684-90. doi:10.1200/JCO.2008.19.9109
22. Zhang B, Mo Z, Du W, Wang Y, Liu L, Wei Y. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*. Nov 2015;51(11):1041-1046. doi:10.1016/j.oraloncology.2015.08.005
23. Au KH, Ngan RKC, Ng AWY, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: A report of 3328 patients (HKNPCSG 1301 study). *Oral oncology*. Feb 2018;77:16-21. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.12.004
24. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients

- with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Clinical Trial, Phase III Multicenter Study Randomized Controlled Trial*  
 Research Support, Non-U.S. Gov't. *The Lancet Oncology*. Feb 2012;13(2):163-71. doi:10.1016/S1470-2045(11)70320-5
25. Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Endemic Nasopharyngeal Carcinoma: Individual Patient Data Pooled Analysis of Four Randomized Trials. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Apr 15 2018;24(8):1824-1833. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2656
26. Tan TH, Soon YY, Cheo T, et al. Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Oct 2018;129(1):10-17. doi:10.1016/j.radonc.2018.02.027
27. Wang P, Zhang M, Ke C, Cai C. The efficacy and toxicity of induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. Mar 2020;99(10):e19360. doi:10.1097/MD.00000000000019360
28. Chinh. HĐ, Biểu. BQ, Tuấn. NA, Kiên. NX, Châu. NĐ. Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư vòm mũi họng bằng xạ trị điều biến liều kết hợp hóa trị đồng thời tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Tạp chí Y Dược Lâm Sàng 108*. 2016;11:505-512.
29. Hợp ĐX. Tập VI: Hầu, Thanh Quản, Khí Quản, Tuyến Giáp và Tuyến Cận Giáp. In: Hợp ĐX, ed. *Giải phẫu đại cương - Giải phẫu Đầu Mặt Cổ*. Xuất bản lần thứ 1 ed. Nhà xuất bản y học; 1971:421-450.
30. Netter FH. *Netter's Anatomy Flash Cards*. 4th ed. Saunders Elsevier; 2007.
31. Dubrulle F, Souillard R, Hermans R. Extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. Review. *European radiology*. Oct 2007;17(10):2622-30. doi:10.1007/s00330-007-0616-z
32. Pan WR, Suami H, Corlett RJ, Ashton MW. Lymphatic drainage of the nasal fossae and nasopharynx: preliminary anatomical and radiological study with clinical implications. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Head & neck*. Jan 2009;31(1):52-7. doi:10.1002/hed.20926
33. Gregoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: a 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG,

- NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Jan 2014;110(1):172-81. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.010
34. Tang LL, Chen WQ, Xue WQ, et al. Global trends in incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Lett*. Apr 28 2016;374(1):22-30. doi:10.1016/j.canlet.2016.01.040
35. Li X, Fasano R, Wang E, Yao KT, Marincola FM. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma. Review. *Current molecular medicine*. Aug 2009;9(6):751-65.
36. Bei JX, Li Y, Jia WH, et al. A genome-wide association study of nasopharyngeal carcinoma identifies three new susceptibility loci. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Nature genetics*. Jul 2010;42(7):599-603. doi:10.1038/ng.601
37. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Research Support, Non-U.S. Gov't Review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. Oct 2006;15(10):1765-77. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0353
38. Yu MC, Nichols PW, Zou XN, Estes J, Henderson BE. Induction of malignant nasal cavity tumours in Wistar rats fed Chinese salted fish. Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. *British journal of cancer*. Aug 1989;60(2):198-201.
39. Vasef MA, Ferlito A, Weiss LM. Nasopharyngeal carcinoma, with emphasis on its relationship to Epstein-Barr virus. Review. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Apr 1997;106(4):348-56.
40. Kutok JL, Wang F. Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. Review. *Annual review of pathology*. 2006;1:375-404. doi:10.1146/annurev.pathol.1.110304.100209
41. Skinner DW, Van Hasselt CA, Tsao SY. Nasopharyngeal carcinoma: modes of presentation. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. Jul 1991;100(7):544-51. doi:10.1177/000348949110000705
42. Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. Dec 1997;3(4):355-361.
43. King AD, Vlantis AC, Bhatia KS, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma: diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. Comparative Study

- Research Support, Non-U.S. Gov't. *Radiology*. Feb 2011;258(2):531-7. doi:10.1148/radiol.10101241
44. Abdel Khalek Abdel Razek A, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. Review. *AJR American journal of roentgenology*. Jan 2012;198(1):11-8. doi:10.2214/AJR.11.6954
45. King AD, Vlantis AC, Yuen TW, et al. Detection of Nasopharyngeal Carcinoma by MR Imaging: Diagnostic Accuracy of MRI Compared with Endoscopy and Endoscopic Biopsy Based on Long-Term Follow-Up. *AJNR Am J Neuroradiol*. Dec 2015;36(12):2380-5. doi:10.3174/ajnr.A4456
46. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Pharynx. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer; 2010:41-49:chap 4.
47. King AD, Bhatia KS. Magnetic resonance imaging staging of nasopharyngeal carcinoma in the head and neck. *World J Radiol*. May 28 2010;2(5):159-65. doi:10.4329/wjr.v2.i5.159
48. King AD, Lam WW, Leung SF, Chan YL, Teo P, Metreweli C. MRI of local disease in nasopharyngeal carcinoma: tumour extent vs tumour stage. *The British journal of radiology*. Aug 1999;72(860):734-41. doi:10.1259/bjr.72.860.10624338
49. King AD, Teo P, Lam WW, Leung SF, Metreweli C. Paranasopharyngeal space involvement in nasopharyngeal cancer: detection by CT and MRI. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2000;12(6):397-402. doi:10.1053/clon.2000.9199
50. Wang X, Hu C, Ying H, et al. Patterns of lymph node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guidelines for neck node levels. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Apr 2015;115(1):41-5. doi:10.1016/j.radonc.2015.02.017
51. Jiang C, Gong B, Gao H, et al. Correlation analysis of neck node levels in 960 cases of Nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. May 24 2021;doi:10.1016/j.radonc.2021.05.020
52. Ng SH, Chan SC, Yen TC, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jan 2009;36(1):12-22. doi:10.1007/s00259-008-0918-7
53. Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ. Influence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2003;57(2):481-8.
54. Peng H, Chen L, Tang LL, et al. Significant value of (18)F-FDG-PET/CT in diagnosing small cervical lymph node metastases in patients with

- nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Chinese journal of cancer*. Dec 19 2017;36(1):95. doi:10.1186/s40880-017-0265-9
55. Chua ML, Ong SC, Wee JT, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head & neck*. Mar 2009;31(3):346-54. doi:10.1002/hed.20974
56. Lee AWM, Lydiatt WM, Colevas AD, et al. Nasopharynx. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. American College of Surgeons; 2017:103-112:chap 9.
57. Guo R, Tang LL, Mao YP, et al. Proposed modifications and incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. Jan 1 2019;125(1):79-89. doi:10.1002/cncr.31741
58. Lee VH, Kwong DL, Leung TW, et al. The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification. *International journal of cancer*. Apr 1 2019;144(7):1713-1722. doi:10.1002/ijc.31856
59. Le QT, Zhang Q, Cao H, et al. An international collaboration to harmonize the quantitative plasma Epstein-Barr virus DNA assay for future biomarker-guided trials in nasopharyngeal carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Apr 15 2013;19(8):2208-15. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3702
60. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers Version 3.2021. Accessed May 31, 2021. <https://www.nccn.org>
61. Petersson BF, Bell D, El-Mofty SK, et al. Tumours of the nasopharynx. In: El-Naggar A, Chan J, Grandis J, Takata T, Slotweg P, eds. *WHO Classification of Head and Neck Tumours*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2017:65-69:chap 2.
62. Sun XS, Liu SL, Luo MJ, et al. The Association Between the Development of Radiation Therapy, Image Technology, and Chemotherapy, and the Survival of Patients With Nasopharyngeal Carcinoma: A Cohort Study From 1990 to 2012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 1 2019;105(3):581-590. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.06.2549
63. Hodapp N. The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. Jan 2012;188(1):97-9. Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). doi:10.1007/s00066-011-0015-x

64. Takahashi S. Conformation radiotherapy: Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol Suppl* 1965;242:1-42.
65. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, et al. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*. 1993;20(6):1709-1719.
66. Wang TJC, Wu C-S, Chao KSC. Intensity-Modulated Radiation Treatment Techniques and Clinical Applications. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2019:260-287:chap 11.
67. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. Jul 6 2019;394(10192):64-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)30956-0
68. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. Randomized Controlled Trial  
Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 15 2006;66(4):981-91. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.013
69. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. Comparative Study  
Randomized Controlled Trial  
Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Oncol*. Nov 1 2007;25(31):4873-9. doi:10.1200/JCO.2007.11.5501
70. Co J, Mejia MB, Dizon JM. Evidence on effectiveness of intensity-modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Meta-analysis and a systematic review of the literature. *Head & neck*. Apr 2016;38 Suppl 1:E2130-42. doi:10.1002/hed.23977
71. Du T, Xiao J, Qiu Z, Wu K. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219611. doi:10.1371/journal.pone.0219611
72. Wang R, Wu F, Lu H, et al. Definitive intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: long-term outcome of a multicenter prospective study. Multicenter Study  
Research Support, Non-U.S. Gov't. *Journal of cancer research and clinical oncology*. Jan 2013;139(1):139-45. doi:10.1007/s00432-012-1313-0
73. Wu F, Wang R, Lu H, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a



- prospective, multicentric clinical study. Multicenter Study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Jul 2014;112(1):106-11. doi:10.1016/j.radonc.2014.05.005
74. Lertbutsayanukul C, Prayongrat A, Kannarunimit D, Chakkabat C, Netsawang B, Kitpanit S. A randomized phase III study between sequential versus simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy in nasopharyngeal carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. May 2018;194(5):375-385. Eine randomisierte Phase-III-Studie für den Vergleich zwischen intensitätsmodulierter Strahlentherapie mit sequenziell oder mit simultan integriertem Boost bei Nasopharynxkarzinom. doi:10.1007/s00066-017-1251-5
75. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Jan 2018;126(1):25-36. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.032
76. Sun Y, Yu XL, Luo W, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Mar 2014;110(3):390-7. doi:10.1016/j.radonc.2013.10.035
77. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 1 2019;105(3):567-580. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.06.2540
78. Liên PTB. *Đánh giá kết quả xạ trị ung thư vòm mũi họng bằng kỹ thuật VMAT tại Bệnh viện K*. Luận văn chuyên khoa II. Trường Đại học Y Hà Nội; 2019.
79. Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Dec 1 2004;60(5):1440-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.022
80. Kwong DL, Sham JS, Leung LH, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Feb 1 2006;64(2):374-81. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.968
81. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. Research Support, Non-U.S.

- Gov't. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jan 1 2006;64(1):57-62. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.057
82. Lin S, Pan J, Han L, Zhang X, Liao X, Lu JJ. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 15 2009;75(4):1071-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.015
83. Ng WT, Lee MC, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Feb 1 2011;79(2):420-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.11.024
84. Wang J, Shi M, Hsia Y, et al. Failure patterns and survival in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiation in Northwest China: a pilot study. *Radiation oncology*. Jan 10 2012;7:2. doi:10.1186/1748-717X-7-2
85. Chen QY, Guo SY, Tang LQ, et al. Combination of Tumor Volume and Epstein-Barr Virus DNA Improved Prognostic Stratification of Stage II Nasopharyngeal Carcinoma in the Intensity Modulated Radiotherapy Era: A Large-Scale Cohort Study. *Cancer Res Treat*. Jul 2018;50(3):861-871. doi:10.4143/crt.2017.237
86. Li XY, Chen QY, Sun XS, et al. Ten-year outcomes of survival and toxicity for a phase III randomised trial of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. *European journal of cancer*. Mar 2019;110:24-31. doi:10.1016/j.ejca.2018.10.020
87. Xu C, Zhang LH, Chen YP, et al. Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: A Systemic Review and Meta-analysis of 2138 Patients. *J Cancer*. 2017;8(2):287-297. doi:10.7150/jca.17317
88. Liu F, Jin T, Liu L, Xiang Z, Yan R, Yang H. The role of concurrent chemotherapy for stage II nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194733. doi:10.1371/journal.pone.0194733
89. Wang S, Li S, Shen L. Combined chemoradiation vs radiation therapy alone in stage-II nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of the published literature. *Curr Probl Cancer*. May - Jun 2018;42(3):302-318. doi:10.1016/j.currproblcancer.2018.03.004
90. Huang X, Chen X, Zhao C, et al. Adding Concurrent Chemotherapy to Intensity-Modulated Radiotherapy Does Not Improve Treatment Outcomes for Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase 2 Multicenter Clinical Trial. *Front Oncol*. 2020;10:1314. doi:10.3389/fonc.2020.01314

91. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer*. Nov 1 2017;123(21):4147-4157. doi:10.1002/cncr.30850
92. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *European journal of cancer*. Apr 2017;75:150-158. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.002
93. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. Jul 10 2018;JCO2018777847. doi:10.1200/JCO.2018.77.7847
94. Chen YP, Wang ZX, Chen L, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Jan 2015;26(1):205-211. doi:10.1093/annonc/mdu507
95. Yan M, Kumachev A, Siu LL, Chan KK. Chemoradiotherapy regimens for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Bayesian network meta-analysis. Meta-Analysis Review. *European journal of cancer*. Aug 2015;51(12):1570-9. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.027
96. You R, Cao YS, Huang PY, et al. The Changing Therapeutic Role of Chemo-radiotherapy for Loco-regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma from Two/Three-Dimensional Radiotherapy to Intensity-Modulated Radiotherapy: A Network Meta-Analysis. *Theranostics*. 2017;7(19):4825-4835. doi:10.7150/thno.21815
97. Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *J Clin Oncol*. Oct 1 2005;23(28):6966-75. doi:10.1200/JCO.2004.00.7542
98. Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy

- and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 1 2006;66(1):142-51. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.054
99. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2008;71(5):1356-64. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.028
100. Su L, She L, Shen L. The Current Role of Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10:585046. doi:10.3389/fonc.2020.585046
101. Li WF, Chen NY, Zhang N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *International journal of cancer*. Jul 1 2019;145(1):295-305. doi:10.1002/ijc.32099
102. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. Nov 2016;17(11):1509-1520. doi:10.1016/S1470-2045(16)30410-7
103. Cao SM, Yang Q, Guo L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial. *European journal of cancer*. Apr 2017;75:14-23. doi:10.1016/j.ejca.2016.12.039
104. Đại LC. *Nghiên cứu điều trị phối hợp hóa xạ trị và xạ trị đơn thuần bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (M0)*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2007.
105. Quang BV. *Nghiên cứu điều trị ung thư vòm họng giai đoạn III,IV (M0) bằng phối hợp hóa xạ trị gia tốc 3 chiều (3D) theo hình dạng khối u*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2012.
106. Thịnh ĐHQ. *Hóa xạ trị đồng thời carcinôm vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng*. Luận án tiến sĩ y học. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh; 2013.
107. Chung PT. *Nghiên cứu phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng giai đoạn N2,3 M0 tại Bệnh viện K*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.

108. Phụng TTK. *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn II tại Bệnh viện K*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
109. Johnson CR, Thames HD, Huang DT, Schmidt-Ullrich RK. The tumor volume and clonogen number relationship: tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 30 1995;33(2):281-7. doi:10.1016/0360-3016(95)00119-j
110. Yip C, Cook GJ, Wee J, Fong KW, Tan T, Goh V. Clinical significance of hypoxia in nasopharyngeal carcinoma with a focus on existing and novel hypoxia molecular imaging. *Chin Clin Oncol*. Apr 2016;5(2):24. doi:10.21037/cco.2016.03.16
111. Dubben HH, Thames HD, Beck-Bornholdt HP. Tumor volume: a basic and specific response predictor in radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. May 1998;47(2):167-74. doi:10.1016/s0167-8140(97)00215-6
112. He YX, Wang Y, Cao PF, et al. Prognostic value and predictive threshold of tumor volume for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy. *Chinese journal of cancer*. Nov 16 2016;35(1):96-106. doi:10.1186/s40880-016-0159-2
113. Qin L, Wu F, Lu H, Wei B, Li G, Wang R. Tumor Volume Predicts Survival Rate of Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Oct 2016;155(4):598-605. doi:10.1177/0194599816644408
114. Chen FP, Zhou GQ, Qi ZY, et al. Prognostic value of cervical nodal tumor volume in nasopharyngeal carcinoma: Analysis of 1230 patients with positive cervical nodal metastasis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176995. doi:10.1371/journal.pone.0176995
115. Liang SB, Teng JJ, Hu XF, et al. Prognostic value of total tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *BMC cancer*. Jul 28 2017;17(1):506-516. doi:10.1186/s12885-017-3480-5
116. Chen C, Fei Z, Huang C, Ding J, Chen L. Prognostic value of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2018;10:3169-3175. doi:10.2147/CMAR.S169459
117. Xue F, Ou D, Ou X, Zhou X, Hu C, He X. Prognostic efficacy of extensive invasion of primary tumor volume for T3-4 nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy. *Oral oncology*. Jan 2020;100:104478. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.104478

118. Ni W, Qi W, Xu F, et al. Prognostic value of nasopharynx tumour volume in local-regional advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Transl Med.* Mar 2020;8(5):223-234. doi:10.21037/atm.2020.01.03
119. Giang PN, Hoạt LN. Các phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học y học. In: Minh HV, Hoạt LN, eds. *Tài liệu hướng dẫn xây dựng đề cương nghiên cứu khoa học y học.* Nhà xuất bản Y học; 2011:122-133:chap 5.
120. Owosho AA, Pedreira Ramalho LM, Rosenberg HI, et al. Objective assessment of trismus in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J Craniomaxillofac Surg.* Sep 2016;44(9):1408-13. doi:10.1016/j.jcms.2016.06.008
121. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Practice Guideline. *European journal of cancer.* Jan 2009;45(2):228-47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
122. Su YX, Liu LP, Li L, et al. Factors influencing the incidence of sinusitis in nasopharyngeal carcinoma patients after intensity-modulated radiation therapy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* Dec 2014;271(12):3195-201. doi:10.1007/s00405-014-3004-8
123. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Accessed May 19, 2021. <https://www.fda.gov/media/71195/download>
124. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of monotone likelihood in Cox regression. *Biometrics.* Mar 2001;57(1):114-9. doi:10.1111/j.0006-341x.2001.00114.x
125. Guo R, Sun Y, Yu XL, et al. Is primary tumor volume still a prognostic factor in intensity modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma? *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* Sep 2012;104(3):294-9. doi:10.1016/j.radonc.2012.09.001
126. Feng M, Wang W, Fan Z, et al. Tumor volume is an independent prognostic indicator of local control in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Radiation oncology.* Sep 5 2013;8:208. doi:10.1186/1748-717X-8-208
127. Wu Z, Zeng RF, Su Y, Gu MF, Huang SM. Prognostic significance of tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing intensity-

- modulated radiation therapy. *Head & neck*. May 2013;35(5):689-94. doi:10.1002/hed.23010
128. Wu Z, Su Y, Zeng RF, Gu MF, Huang SM. Prognostic value of tumor volume for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Journal of cancer research and clinical oncology*. Jan 2014;140(1):69-76. doi:10.1007/s00432-013-1542-x
129. Tham IW, Hee SW, Yeo RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the national cancer centre singapore experience. *Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Dec 1 2009;75(5):1481-6. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.01.018
130. Ji X, Xie C, Hu D, Fan X, Zhou Y, Zheng Y. Survival benefit of adding chemotherapy to intensity modulated radiation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2013;8(2):e56208. doi:10.1371/journal.pone.0056208
131. Nishimura Y, Ishikura S, Shibata T, et al. A phase II study of adaptive two-step intensity-modulated radiation therapy (IMRT) with chemotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal cancer (JCOG1015). *Int J Clin Oncol*. Jul 2020;25(7):1250-1259. doi:10.1007/s10147-020-01665-2
132. Tang LL, Chen YP, Mao YP, et al. Validation of the 8th Edition of the UICC/AJCC Staging System for Nasopharyngeal Carcinoma From Endemic Areas in the Intensity-Modulated Radiotherapy Era. *J Natl Compr Canc Netw*. Jul 2017;15(7):913-919. doi:10.6004/jnccn.2017.0121
133. Li XY, Sun XS, Liu SL, et al. The development of a nomogram to predict post-radiation necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: a large-scale cohort study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:6253-6263. doi:10.2147/CMAR.S197841
134. Lam WW, Leung SF, So NM, et al. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer*. Nov 1 2001;92(9):2357-63. doi:10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2357::aid-cncr1583>3.0.co;2-k
135. Liao W, Zheng Y, Bi S, et al. Carotid stenosis prevalence after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Apr 2019;133:167-175. doi:10.1016/j.radonc.2018.11.013
136. Liang KL, Su MC, Twu CW, Jiang RS, Lin JC, Shiao JY. Long-term result of management of otitis media with effusion in patients with post-irradiated nasopharyngeal carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology :*

*official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* Feb 2011;268(2):213-7. doi:10.1007/s00405-010-1381-1



### Phụ lục 1: Định nghĩa các thể tích điều trị cho u và hạch cổ

GTV70	- U nguyên phát và hạch di căn được xác định trên hình ảnh CHT lồng ghép với CLVT mô phỏng. Kết hợp với PET/CT nếu có.
PTV70	- GTV70 + 3-5mm, phụ thuộc mức độ sai số đặt bệnh. - Quanh thân não và tủy sống: PTV70 = CTV70+1mm
CTV59.4 hoặc CTV63	Bao gồm toàn bộ GTV70 và bảo đảm bao trùm: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Khẩu cái mềm</li> <li>○ Phần nền xương chẩm (clivus)</li> <li>○ Nền sọ (lấy hết lỗ bầu dục nơi dây V3 chui qua)</li> <li>○ Hố chân bướm</li> <li>○ Khoang cạnh hầu</li> <li>○ Xoang bướm</li> <li>○ 1/3 sau xoang hàm (để bao trùm hố chân bướm khẩu cái nơi dây thần kinh V2 chui qua)</li> <li>○ 1/3 sau khoang mũi</li> <li>○ Xoang sàng sau</li> <li>○ Xoang hang tới hố hạch Gasser cho T3-T4</li> </ul> <p><b>Chú ý:</b> sử dụng cửa sổ xương khi vẽ vùng nền sọ để bảo đảm bao trùm các lỗ bầu dục.</p> <p>- Hạch sau hầu và hạch cổ nhóm IB đến nhóm V</p> <p><b>Chú ý:</b> bệnh nhân N0 có thể không vẽ nhóm IB</p>
PTV59.4 hoặc PTV63	- CTV59.4 + 3-5mm, phụ thuộc mức độ sai số đặt bệnh. Quanh các cơ quan quan trọng như tủy sống, thân não, giao thoa thị giác chỉ giới hạn biên 1mm
PTV54	- Thường cách 1 nhóm hạch cổ của CTV59.5

### Phụ lục 2: Liều giới hạn tới tổ chức nguy cấp

Thân não Thần kinh thị giác Giao thoa thị giác	$D_{\max} = 54$ Gy hoặc 1% PTV không quá 60 Gy
Tủy sống	$D_{\max} = 45$ Gy hoặc 1% PTV không quá 50 Gy
Thùy thái dương	$D_{\max} = 60$ Gy hoặc 1% PTV không quá 65 Gy
Xương hàm dưới Khớp thái dương hàm	$D_{\max} = 70$ Gy hoặc 1ml PTV không quá 75 Gy
Tuyến nước bọt mang tai	$D_{\text{mean}} = 26$ Gy (ở ít nhất 1 tuyến) hoặc $\geq 20$ ml của tổng thể tích 2 tuyến nhận liều $< 20$ Gy hoặc $\geq 50\%$ PTV nhận liều $< 30$ Gy (ở ít nhất 1 tuyến)
Khoang miệng	$D_{\text{mean}} = 40$ Gy

### Phụ lục 3: Tiêu chuẩn chấp nhận kế hoạch điều trị

PTV70, PTV59.4 PTV54	$\geq 95\%$ PTV nhận được liều chỉ định
PTV70	Không quá 20% PTV70 nhận $\geq 110\%$ liều chỉ định Không quá 1% PTV70 nhận $\leq 93\%$ liều chỉ định
PTV59.4	Không có % nào của PTV59.4 nhận $\leq 93\%$ liều chỉ định
Mô bên ngoài PTV	Không quá 1% hoặc 1cc của mô lành ngoài PTV nhận $\geq 110\%$ liều chỉ định tới PTV70

### Phụ lục 4: Tiêu chuẩn kiểm chuẩn liều cho kế hoạch XTĐBL

Liều tuyệt đối	$\pm 5\%$ trong vùng liều cao, gradient liều thấp $\pm 7\%$ trong vùng liều thấp, gradient liều thấp
Liều tương đối	95% gamma đạt ở mức 3%/3mm (tổng các trường xạ trị)

**Phụ lục 5: Các nguyên tắc và tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn  
theo RECIST 1.1**

<b>Các nguyên tắc</b>	
Phương thức chẩn đoán hình ảnh	CLVT có tiêm cản quang hoặc CHT có tiêm đối quang từ, độ dày lát cắt $\leq 5$ mm. CLVT hoặc CHT phải được sử dụng cùng một thông số kỹ thuật trong suốt quá trình theo dõi
Tổn thương đích	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tổn thương đo được với đường kính trục dài nhất <math>\geq 10</math> mm trên CT hoặc MRI</li> <li>- Hạch: đường kính trục ngắn <math>\geq 15</math>mm trên CT hoặc MRI</li> </ul>
Số lượng tổn thương đích	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tối đa 5 tổn thương đích</li> <li>- Tối đa 2 tổn thương đích trên một cơ quan</li> </ul>
Đo kích thước tổn thương đích	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Khối u: đường kính theo trục dài nhất</li> <li>- Hạch: đường kính theo trục ngắn (chỉ những hạch <math>\geq 15</math>mm)</li> </ul>
Tổn thương không đích	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Các tổn thương u theo trục dài <math>&lt; 10</math> mm</li> <li>- Hạch bệnh lý với trục ngắn <math>\geq 10</math> mm và <math>&lt; 15</math>mm</li> </ul>
<b>Mức độ đáp ứng</b>	<b>Tiêu chí đánh giá</b>
Đáp ứng hoàn toàn	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tất cả các tổn thương đích biến mất</li> <li>- Tất cả các hạch (đích hoặc không đích) đều giảm kích thước <math>&lt; 10</math> mm theo trục ngắn</li> <li>- Không có tổn thương mới</li> </ul>
Đáp ứng một phần	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Giảm tổng đường kính dài nhất của các tổn thương đích <math>\geq 30\%</math></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Biến mất hoặc không thay đổi các tổn thương không đích (tăng nhẹ kích thước tổn thương không đích không được xem là bệnh tiến triển)</li> <li>- Không có tổn thương mới</li> </ul>
Bệnh không thay đổi	Tất cả các trường hợp còn lại
Bệnh tiến triển	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tăng tổng đường kính dài nhất của tổn thương đích <math>\geq 5\text{mm}</math> (giá trị tuyệt đối) và <math>\geq 20\%</math> (giá trị tương đối)</li> <li>- <i>Hoặc</i> có một hoặc nhiều tổn thương mới</li> <li>- <i>Hoặc</i> tiến triển rõ rệt của các tổn thương không đích</li> </ul>

## Phụ lục 6: Tiêu chuẩn giảm liều hóa chất

### 1. Giảm liều cisplatin cho độc tính huyết học khi hóa xạ trị đồng thời

- Mức giảm liều Cisplatin:

Liều khởi đầu (đủ liều)	Giảm liều mức 1	Giảm liều mức 2
100 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>	60 g/m <sup>2</sup>

- Hóa chất được chỉ định khi xét nghiệm trước truyền đạt: số lượng bạch cầu hạt  $\geq 1,5$  G/L và số lượng tiểu cầu  $\geq 100$  G/L.

- Tiêu chuẩn giảm liều dựa trên kết quả **thấp nhất** trong quá trình theo dõi của số lượng bạch cầu hạt và số lượng tiểu cầu như sau:

Số lượng bạch cầu hạt		Số lượng tiểu cầu	Mức giảm liều
$\geq 1,5$ G/L	và	$\geq 75$ G/L	Đủ liều
1 – 1,499 G/L	và/hoặc	50 – 74,999 G/L	Giảm 1 mức
$< 1$ G/L	và/hoặc	$< 50$ G/L	Giảm 2 mức

### 2. Giảm liều Cisplatin và 5-FU cho độc tính huyết học khi hóa chất bổ trợ

- Mức giảm liều Cisplatin:

Liều khởi đầu (đủ liều)	Giảm liều mức 1	Giảm liều mức 2
80 mg/m <sup>2</sup>	60 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>

- Mức giảm liều 5-FU:

Liều khởi đầu (đủ liều)	Giảm liều mức 1	Giảm liều mức 2
1000 mg/m <sup>2</sup>	800 mg/m <sup>2</sup>	600 /m <sup>2</sup>

- Hóa chất được chỉ định khi xét nghiệm trước truyền đạt: số lượng bạch cầu hạt  $\geq 1,5$  G/L và số lượng tiểu cầu  $\geq 75$  G/L.

- Tiêu chuẩn giảm liều dựa trên kết quả **thấp nhất** trong quá trình theo dõi của số lượng bạch cầu hạt và số lượng tiểu cầu như sau:

Bạch cầu hạt		Tiêu cầu	Mức giảm liều
$\geq 1,5$ G/L	và	$\geq 75$ G/L	Đủ liều
1 – 1,499 G/L	và/hoặc	50 – 74,999 G/L	Giảm 1 mức cho cisplatin; đủ liều cho 5-FU
< 1G/L	và/hoặc	< 50 G/L	Giảm 2 mức cho cisplatin; giảm 1 mức cho 5-FU

### 3. Sốt giảm bạch cầu hạt

Nếu sốt giảm bạch cầu hạt xảy ra sau chu kỳ hóa chất 1 hoặc 2, giảm 20% liều cisplatin và 5-FU. Nếu sốt giảm bạch cầu hạt xảy ra sau khi đã giảm liều ở chu kỳ hóa chất đợt 2, giảm 50% liều cisplatin và 5-FU.

### 4. Độc tính trên hệ tiêu hóa

Nếu có độc tính độ 2 trên hệ tiêu hóa (trừ buồn nôn, nôn), viêm dạ dày, độc tính trên da, giảm liều 5FU xuống mức 1 (800mg/m<sup>2</sup>) cho các chu kỳ còn lại. Nếu có độc tính độ 3 hoặc 4 trên hệ tiêu hóa (trừ buồn nôn, nôn), viêm dạ dày, độc tính trên da, chờ các độc tính phục hồi và giảm liều 5FU xuống mức 2 (600mg/m<sup>2</sup>) cho các chu kỳ còn lại.

### 5. Con đau thắt ngực

Trên những bệnh nhân không có tiền sử con đau thắt ngực. Nếu xảy ra con đau thắt ngực trong quá trình truyền 5-FU, phải dừng ngay truyền 5-FU và 5FU sẽ không được chỉ định trong các chu kỳ tiếp theo.

### 6. Độc tính trên thận

Liều hóa chất được thay đổi trên cơ sở creatinine huyết thanh và/hoặc độ thanh thải creatinine ngay trước mỗi chu kỳ truyền cisplatin. Nếu creatinine huyết thanh  $\leq 133$   $\mu\text{mol/L}$ , độ thanh thải creatinine không cần thiết cho hóa chất đủ liều.

$$\text{Độ thanh thải creatinine} = 1,23 \times \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)}}{\text{creatinine } (\mu\text{mol/L})} \times 0,85 \text{ với nữ}$$

Nếu creatinine huyết thanh  $> 133 \mu\text{mol/L}$ , độ thanh thải nên được tính theo nước tiểu 24h hoặc công thức trên (nếu creatinine không thay đổi quá nhanh).

Liều cisplatin được điều chỉnh như sau:

Creatinine		Độ thanh thải	Mức giảm liều
$\leq 133 \mu\text{mol/L}$	hoặc	$\geq 50 \text{ ml/phút}$	Đủ liều
$> 133 \mu\text{mol/L}$	và	40-50 ml/phút	Giảm 1 mức cho cisplatin
$> 133 \mu\text{mol/L}$	và	$< 40 \text{ ml/phút}$	Giảm 2 mức cho cisplatin*

\* Cisplatin không được chỉ định đến khi creatinine  $\leq 133 \mu\text{mol/L}$  hoặc độ thanh thải  $\geq 60$ . Nếu creatinine vẫn còn  $> 353 \mu\text{mol/L}$  hoặc độ thanh thải  $< 40$ , cisplatin không được chỉ định truyền tiếp.

### **7. Độc tính trên hệ thần kinh**

Nếu có độc tính độ 1-2 nên chờ đến khi phục hồi và giảm liều 1 mức cho các chu kỳ tiếp theo. Nếu xảy ra độc tính trên hệ thần kinh trung ương nên ngừng ngay truyền cisplatin và tiếp tục truyền 5-FU.

### **8. Độc tính trên thính lực**

Nếu bệnh nhân có giảm thính lực rõ ràng trên lâm sàng, cisplatin sẽ không được chỉ định trong các chu kỳ tiếp theo.

### **9. Độc tính trên da do 5-FU**

Nếu xuất hiện độc tính độ 3 do 5-FU (ban sần, mụn nước), ngừng truyền 5-FU đến khi phục hồi. Giảm 20% liều 5-FU cho các chu kỳ tiếp theo.

## **Phụ lục 7: Các độc tính cấp và muộn của điều trị ung thư theo CTCAE version 4.03**

Các tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ (NCI) được chia làm 5 độ theo mức độ của các biến cố:

- Độ 1: Nhẹ; không có triệu chứng hoặc các triệu chứng ở mức độ nhẹ; chỉ phát hiện được bằng quan sát lâm sàng hoặc các phương tiện chẩn đoán; không cần can thiệp điều trị
- Độ 2: Vừa; cần can thiệp tối thiểu, tại chỗ hoặc can thiệp không xâm lấn; gây hạn chế các hoạt động sống hàng ngày liên quan đến sử dụng các phương tiện, dụng cụ (Instrumental ADL).
- Độ 3: Nặng hoặc cần chăm sóc y tế tích cực nhưng không đe dọa đến tính mạng ngay lập tức; cần nằm viện hoặc kéo dài thời gian nằm viện; mất khả năng hoạt động; hạn chế hoạt động chăm sóc bản thân (Self care ADL).
- Độ 4: Đe dọa tính mạng; cần chăm sóc y tế ngay lập tức
- Độ 5: Tử vong

Hoạt động sống hàng ngày (Activities of Daily Living - ADL) chia làm hai loại:

- Các hoạt động sống hàng ngày sử dụng phương tiện, thiết bị... (Instrumental ADL) liên quan đến nấu ăn, mua sắm, điện thoại, quản lý tiền bạc...
- Các hoạt động sống liên quan đến chăm sóc bản thân (Self care ADL) liên quan đến tắm, mặc cởi quần áo, ăn uống, đại tiểu tiện, uống thuốc, và **không nằm liệt giường**

ADL: Activities of Daily Living (các hoạt động sống hàng ngày)

ANC: absolute neutrophil count (số lượng bạch cầu hạt tuyệt đối)

TPN: Total parenteral nutrition (dinh dưỡng đường tĩnh mạch)

ULN: upper limits of normal (giá trị giới hạn trên của bình thường)

LLN: lower limits of normal (giá trị giới hạn dưới của bình thường)



<b>Độc tính</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<b>HỆ TIÊU HÓA</b> (Gastrointestinal disorders)				
<b>Viêm niêm mạc hầu</b> (Pharyngeal mucositis)	Chẩn đoán qua nội soi; các triệu chứng tối thiểu với việc ăn uống bình thường; đau nhẹ nhưng không cần dùng thuốc giảm đau	Đau vừa và phải dùng thuốc giảm đau; gây ảnh hưởng đến ăn uống, hạn chế instrumental ADL	Đau nặng; không thể ăn uống đầy đủ qua đường miệng; hạn chế self care ADL	Đe dọa đến tính mạng; cần can thiệp khẩn cấp
<b>Viêm niêm mạc thanh quản</b> (Laryngeal mucositis)	Chẩn đoán qua nội soi; khó chịu nhẹ với việc ăn uống bình thường	Sự khó chịu vừa; gây ảnh hưởng ăn uống qua đường miệng	Đau nặng; ảnh hưởng nặng nề đến ăn uống; cần can thiệp y tế	Tổn thương đường thở đe dọa tính mạng; cần can thiệp khẩn cấp
<b>Viêm niêm mạc miệng</b> (Mucositis oral)	Không triệu chứng hoặc các triệu chứng nhẹ; không cần điều trị	Đau vừa; không ảnh hưởng đến ăn uống qua đường miệng; cần thay đổi chế độ ăn uống	Đau nặng; gây ảnh hưởng đến ăn uống qua đường miệng	Đe dọa tính mạng; cần can thiệp khẩn cấp

<b>Viêm thực quản</b> Esophagitis	Không triệu chứng; chỉ phát hiện được bằng lâm sàng hoặc các phương tiện chẩn đoán; không cần điều trị	Có triệu chứng; ảnh hưởng đến ăn uống/nuốt; vẫn ăn uống được qua đường miệng	Ảnh hưởng nặng đến ăn uống; phải đặt ống xông dạ dày, nuôi dưỡng qua tĩnh mạch; phải điều trị nội trú	Đe dọa tính mạng; cần can thiệp phẫu thuật khẩn cấp
<b>Buồn nôn</b> (Nausea)	Mất cảm giác ngon miệng mà không thay đổi thói quen ăn uống	Giảm ăn uống qua đường miệng mà không sụt cân có ý nghĩa, mất nước hoặc suy dinh dưỡng	Ăn uống đường miệng không cung cấp đủ calo, nước; phải đặt xông dạ dày; phải điều trị nội trú	-
<b>Nôn</b> (Vomiting)	1-2 đợt (episodes) cách nhau ít nhất 5 phút trong 24h	3-5 đợt cách nhau ít nhất 5 phút trong 24h	>6 đợt cách nhau ít nhất 5 phút trong 24h; cần đặt sode dạ dày, hoặc điều trị nội trú	Đe dọa tính mạng; cần can thiệp khẩn cấp

<b>Khô miệng</b> (dry mouth)	Có triệu chứng (nước bọt khô và đặc) nhưng không cần thay đổi khẩu phần ăn; tiết nước bọt không kích thích >0.2 ml/phút	Các triệu chứng mức độ vừa; phải thay đổi cách thức ăn qua đường miệng (ăn cần nhiều nước, nước bọt nhân tạo, khẩu phần ăn là bột, thức ăn mềm, ướt); tiết nước bọt không kích thích từ 0.1 – 0.2ml/phút	Không có khả năng cung cấp đủ dinh dưỡng bằng đường miệng; cần đặt sode dạ dày hoặc nuôi dưỡng đường tĩnh mạch; tiết nước bọt không kích thích <0.1 ml/phút	-
<b>TAI</b>				
<b>Tổn thương thính lực</b> (hearing impaired)	Người lớn không đo thính lực: thay đổi chủ quan về sức nghe mà không có bằng chứng cung cấp	Người lớn không đo thính lực: mất sức nghe nhưng không cần thiết bị trợ thính; giới hạn instrumental ADL	Người lớn không đo thính lực: mất sức nghe, cần thiết bị trợ thính; giới hạn self care ADL	Mất sức nghe hoàn toàn cả 2 bên.

<b>DA VÀ TỔ CHỨC DƯỚI DA (Skin and subcutaneous tissue disorders)</b>				
<b>Viêm da xạ trị</b>	Đỏ da nhẹ hoặc bong vảy khô	Đỏ da vừa; bong vảy dạng nốt thể ướt, hầu hết dưới hạn tại nếp gấp và nếp kẽ; phù nề mức độ vừa	Bong vảy ướt trong diện tích không còn giới hạn tại nếp kẽ của da; chảy máu khi có chấn thương nhẹ hoặc cọ xát	Đe dọa tính mạng; hoại tử da hoặc loét toàn bộ lớp hạ bì; chảy máu tự phát từ vị trí tổn thương; chỉ định ghép da
<b>Giãn mao mạch (telangiectasia)</b>	Giãn mao mạch <10% BSA	Giãn mao mạch >10% BSA; ảnh hưởng tới hình ảnh cá nhân	-	-
<b>Tăng sắc tố da</b>	Tăng sắc tố da < 10% BSA; không ảnh hưởng tới hình ảnh cá nhân	Tăng sắc tố da >10% BSA; ảnh hưởng tới hình ảnh cá nhân	-	-
<b>Giảm sắc tố da</b>	Giảm sắc tố da < 10% BSA; Không ảnh hưởng tới hình ảnh cá nhân.	Giảm sắc tố da >10% BSA; ảnh hưởng tới hình ảnh cá nhân	-	-

<b>Thiếu sản da</b>	<10% BSA; liên quan đến giãn mao mạch hoặc thay đổi màu sắc da	10-30% BSA; liên quan đến cấu trúc da và dưới da	>30% BSA; gây loét	-
<b>KHẢO SÁT (Investigations)</b>				
<b>Hạ kali máu</b>	<LLN – 3.0 mmol/L	<LLN – 3.0 mmol/L và có triệu chứng	<3.0 – 2.5 mmol/L	<2.5 mmol/L
<b>Hạ natri máu</b>	<LLN – 130 mmol/L	-	<130 – 120 mmol/L	<120 mmol/L
<b>Tăng SGOT</b>	41 - 120 U/L	121 - 200U/L	201 – 800U/L	>801 U/L
<b>Tăng SGPT</b>	41 - 120 U/L	121 - 200U/L	201 – 800U/L	>801 U/L
<b>Tăng bilirubin</b>	17 - 25.5 $\mu$ mol/l	25.5 – 51 $\mu$ mol/l	52 – 170 $\mu$ mol/l	>170 $\mu$ mol/l
<b>Giảm bạch cầu</b>	< LLN-3.0 G/L	<3 – 2 G/L	< 2 – 1 G/L	< 1 G/L
<b>Giảm bạch cầu hạt</b>	< LLN-1.5 G/L	< 1.5-1.0 G/L	< 1.0 -0.5 G/L	< 0.5 G/L
<b>Giảm bạch cầu lympho</b>	< LLN-0.8 G/L	< 0.8-0.5 G/L	< 0.5-0.2 G/L	< 0.2 G/L
<b>Giảm tiểu cầu</b>	< LLN -75 G/L	< 75 – 50 G/L	< 50 – 25 G/L	< 25 G/L

<b>Sốt giảm bạch cầu hạt</b>	-	-	Bạch cầu hạt <1000 G/L với nhiệt độ đo 01 lần >38.3 °C hoặc nhiệt độ liên tục $\geq 38$ °C trong hơn 01h	Đe dọa tính mạng; cần can thiệp khẩn cấp
	Định nghĩa: Một biến chứng khi bạch cầu hạt < 1000 G/L và nhiệt độ đo 01 lần >38.3 °C (single temperature) hoặc nhiệt độ (sustained temperature) liên tục $\geq 38$ °C trong hơn 01h			
<b>Thiếu máu (anemia)</b>	Hemoglobin (Hgb) < LLN – 100 g/L	Hgb <100 – 80 g/L	Hgb < 80 g/L; chỉ định truyền máu	Đe dọa tính mạng; cần can thiệp cấp cứu
	Định nghĩa: Một rối loạn do giảm lượng hemoglobin trong 100ml máu. Triệu chứng: da xanh, niêm mạc nhợt, thở nhanh, hồi hộp đánh trống ngực, tiếng thổi tâm thu, ngất và dễ mệt mỏi			
<b>Sụt cân (weight loss)</b>	Sút cân từ 5 – < 10% so với trước điều trị, không cần can thiệp	Sút cân từ 10 - <20% cần bổ sung dinh dưỡng	Sút cân $\geq 20\%$ Cần can thiệp dinh dưỡng hoặc nuôi dưỡng đường tĩnh mạch	

<b>Hoại tử mô phần mềm vùng đầu</b>		Chăm sóc tổn thương tại vùng; cần can thiệp điều trị	Phẫu thuật hoặc can thiệp xâm lấn khác (ghép vạt...)	Đe dọa tính mạng
<b>Chảy máu vùng hầu</b>	Nhẹ, không cần can thiệp	Vừa, cần can thiệp	Truyền máu, cần can thiệp phẫu thuật, nội soi, can thiệp mạch	Đe dọa tính mạng
<b>Đị cảm</b> paresthesia	Triệu chứng nhẹ	Triệu chứng ở mức độ vừa; giới hạn instrumental ADL	Triệu chứng nặng; giới hạn self care ADL	-

## Phụ lục 8: Tiêu chuẩn phân loại khít hàm và viêm xoang

### 1. Phân loại độ khít hàm theo Owosho

Khít hàm	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Phân độ theo mức độ há miệng đo từ răng cửa hàm trên đến răng cửa hàm dưới. BN xạ trị khít hàm khi há miệng tối đa $\leq$ 35mm	Há miệng tối đa 26-35 mm	Há miệng tối đa 16-25 mm	Há miệng tối đa 0-15 mm

### 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm xoang trên hình ảnh CLVT và CHT

- Trên hình ảnh CLVT: (1) niêm mạc xoang dày  $>3$  mm với dịch tiết hoặc mức nước-khí trong xoang và (2) niêm mạc xoang dày và ngấm thuốc trên hình ảnh CT tiêm thuốc cản quang, không có xói mòn xương.

- Trên hình ảnh CHT: (1) dày niêm mạc xoang với hình ảnh giảm tín hiệu trên T1W và tăng tín hiệu trên T2W và (2) dịch tiết hoặc mức nước- khí trong xoang (giảm tín hiệu trên T1W và tăng tín hiệu trên T2W). Tín hiệu dày niêm mạc xoang do nhiễm trùng thấp hơn dịch tiết. Dịch tiết trong xoang không tăng tín hiệu trên hình ảnh tiêm đối quang từ.