

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



PHẠM LÂM SƠN

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
PHỐI HỢP CISPLATIN LIỀU THẤP VÀ
XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU BỆNH UNG THƯ
Vòm HỌNG GIAI ĐOẠN IIB-III**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ

PHẠM LÂM SƠN

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
PHỐI HỢP CISPLATIN LIỀU THẤP VÀ
XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU BỆNH UNG THƯ
VÒM HỌNG GIAI ĐOẠN IIB-III**

Chuyên ngành : UNG THƯ

Mã số : 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. VŨ HỒNG THẮNG

TS. BÙI VINH QUANG

HÀ NỘI - 2023

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 án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, các khoa thuộc Trung tâm Xạ trị, các khoa Nội Bệnh viện K 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, PGS.TS. Vũ Hồng Thăng; TS. Bùi Vinh Quang đã tận tình hướng dẫn khoa học và giúp tôi rất nhiều trong thực hiện và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS.TS. Lê Văn Quảng - Giám đốc Bệnh viện K, Phó trưởng Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, PGS.TS. Ngô Thanh Tùng - Nguyên Trưởng Khoa Xạ 1 Bệnh viện K, Phụ trách Khoa Xạ trị Bệnh viện E là những người thầy đã giúp đỡ tôi, tạo mọi điều kiện cho tôi thực hiện và hoàn thành nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời tri ân tới những người bệnh và người thân của họ đã tin tưởng và hợp tác để tôi hoàn thành nghiên cứu này, đồng thời xin 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 nghiên cứu này.

Hà Nội, tháng 4 năm 2023

Phạm Lâm Sơn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Lâm Sơn, 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: PGS.TS. Vũ Hồng Thăng và TS. Bùi Vinh Quang.
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, tháng 2 năm 2023

Người viết cam đoan

Phạm Lâm Sơn

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|--------|---|
| 2D-RT | Two- dimensional radiotherapy (Xạ trị theo hình dạng khối u 2 chiều) |
| 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) |
| NB | Người bệnh |
| CHT | Cộng hưởng từ |
| CLVT | Cắt lớp vi tính |
| CSCO | Chinese Society of Clinical Oncology (Hội Ung thư lâm sàng Trung Quốc) |
| CTV | Clinical Target Volume (Thể tích bia lâm sàng) |
| EBV | Epstein-Bar virus |
| Gy | Gray: 1Gray = 100 radians |
| GTV | Gross Tumor Volume (Thể tích khối u thô) |
| HXĐT | Hóa xạ trị đồng thời |
| IMRT | Intensity-modulated Radiotherapy (Xạ trị điều biến liều) |
| M | Distant Metastasis (di căn xa) |
| N | Regional Lymph Node (hạch vùng) |
| PET/CT | Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ positron) |
| PTV | Planning Target Volume (Thể tích lập kế hoạch điều trị) |
| ST | Sống thêm |

| | |
|------|---|
| STTB | Sống thêm toàn bộ |
| STKB | Sống thêm không bệnh |
| T | Primary Tumor (u nguyên phát) |
| TTU | Thể tích u |
| UT | Ung thư |
| UTVH | Ung thư vòm mũi họng |
| WHO | World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới) |
| XT | Xạ trị |
| XTĐT | Xạ trị đơn thuần |

MỤC LỤC

| | |
|--|----------|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU..... | 3 |
| 1.1. Dịch tế học và các yếu tố nguy cơ | 3 |
| 1.1.1. Dịch tế học | 3 |
| 1.1.2. Các yếu tố nguy cơ..... | 4 |
| 1.2. Sơ lược về giải phẫu | 6 |
| 1.2.1. Giải phẫu vòm mũi họng..... | 6 |
| 1.2.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm..... | 7 |
| 1.3. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán ung thư vòm họng..... | 8 |
| 1.3.1. Triệu chứng lâm sàng..... | 8 |
| 1.3.2. Nội soi tai mũi họng..... | 9 |
| 1.3.3. Chẩn đoán hình ảnh..... | 11 |
| 1.3.4. Hình ảnh PET/CT trong chẩn đoán và điều trị | 15 |
| 1.3.5. Xét nghiệm Epstein-Barr Virus (EBV) trong chẩn đoán và điều trị ung thư vòm mũi họng | 17 |
| 1.3.6. Chẩn đoán Giải phẫu bệnh- tế bào UTVH..... | 18 |
| 1.3.7. Chẩn đoán giai đoạn bệnh:..... | 18 |
| 1.4. Điều trị ung thư vòm mũi họng..... | 20 |
| 1.4.1. Phẫu thuật | 21 |
| 1.4.2. Hóa trị..... | 22 |
| 1.4.3. Xạ trị..... | 25 |
| 1.4.4. Liệu pháp nhắm trúng đích | 29 |
| 1.5. Một số nghiên cứu HXĐT với cisplatin liều thấp hàng tuần | 30 |
| 1.6. Một số độc tính HXĐT trên lâm sàng..... | 32 |
| 1.6.1. Độc tính cấp | 33 |
| 1.6.2. Độc tính mạn | 34 |
| 1.7. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị | 34 |

| | |
|---|-----------|
| 1.7.1. Giai đoạn bệnh | 34 |
| 1.7.2. Thể tích khối u | 34 |
| 1.7.3. EBV huyết thanh..... | 35 |
| 1.7.4. Giai đoạn điều trị | 36 |
| 1.7.5. Các yếu tố khác | 36 |
| CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... | 38 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu | 38 |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn NB | 38 |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ | 38 |
| 2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu | 39 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu..... | 39 |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu..... | 39 |
| 2.2.2. Cỡ mẫu | 39 |
| 2.2.3. Thực hiện các quy trình cần tuân thủ trong nghiên cứu | 39 |
| 2.2.4. Phương tiện nghiên cứu | 40 |
| 2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu..... | 41 |
| 2.2.6. Các tiêu chí đánh giá | 50 |
| 2.2.7. Các biến số, chỉ số đánh giá..... | 51 |
| 2.3. Thu thập và xử lý số liệu..... | 53 |
| 2.4. Sai số và khống chế sai số thông tin | 53 |
| 2.5. Đạo đức trong nghiên cứu..... | 54 |
| CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 56 |
| 3.1. Đặc điểm người bệnh nghiên cứu | 56 |
| 3.2. Kết quả điều trị..... | 61 |
| 3.2.1. Thực hiện điều trị | 61 |
| 3.2.2. Đánh giá đáp ứng điều trị..... | 67 |
| 3.2.3. Tỷ lệ sống thêm theo thời gian..... | 68 |
| 3.2.4. Tái phát và di căn | 79 |
| 3.2.5. Một số yếu tố dự báo kết quả sống thêm qua phân tích đa biến | 81 |
| 3.3. Một số độc tính của phác đồ | 82 |

| | |
|---|------------|
| CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN | 85 |
| 4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng | 85 |
| 4.1.1. Tuổi và giới | 85 |
| 4.1.2. Lý do vào viện, thời gian phát hiện bệnh..... | 86 |
| 4.1.3. Đặc điểm của u và hạch nguyên phát..... | 87 |
| 4.2. Kết quả điều trị..... | 91 |
| 4.2.1. Thực hiện điều trị..... | 91 |
| 4.2.2. Đáp ứng điều trị..... | 100 |
| 4.2.3. Kết quả sống thêm..... | 103 |
| 4.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm..... | 111 |
| 4.2.5. Về di căn xa | 115 |
| 4.2.6. Phân tích đa biến cho một số yếu tố dự báo kết quả điều trị .. | 116 |
| 4.3. Một số độc tính của phác đồ điều trị | 117 |
| 4.3.1. Độc tính cấp | 118 |
| 4.3.2. Độc tính mạn | 124 |
| KẾT LUẬN | 127 |
| KIẾN NGHỊ | 129 |
| CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC | |
| ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN | |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| PHỤ LỤC | |

DANH MỤC BẢNG

| | | |
|------------|--|-----|
| Bảng 1.1: | Chẩn đoán giai đoạn của UTVH | 20 |
| Bảng 1.2: | So sánh điều trị 3D-CRT và IMRT..... | 27 |
| Bảng 2.1. | Tiêu chuẩn chấp nhận kế hoạch điều trị..... | 45 |
| Bảng 2.2. | Liều xạ tối đa cho một số cơ quan liên kề vòm | 47 |
| Bảng 2.3. | Tóm tắt về các thời điểm đánh giá và ghi nhận bệnh án mẫu..... | 50 |
| Bảng 3.1. | Tuổi và giới của nhóm người bệnh nghiên cứu | 56 |
| Bảng 3.2. | Lý do vào viện và triệu chứng lâm sàng | 57 |
| Bảng 3.3. | Đặc điểm của u và hạch | 59 |
| Bảng 3.4. | Phân bố giai đoạn bệnh | 60 |
| Bảng 3.5. | Thể tích khối u và hạch cổ | 61 |
| Bảng 3.6. | Liều tại các thể tích xạ trị..... | 61 |
| Bảng 3.7. | Liều xạ tại các tổ chức nguy cấp thuộc hệ thần kinh..... | 62 |
| Bảng 3.8. | Gián đoạn điều trị..... | 63 |
| Bảng 3.9. | Liều xạ tại các tổ chức nguy cấp ngoài hệ thần kinh..... | 64 |
| Bảng 3.10. | Phân bố người bệnh theo chỉ số toàn trạng..... | 66 |
| Bảng 3.11. | Lượng EBV trước và sau điều trị..... | 66 |
| Bảng 3.12. | Đáp ứng điều trị | 67 |
| Bảng 3.13. | Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo thời gian..... | 68 |
| Bảng 3.14. | Tỷ lệ sống thêm không bệnh theo thời gian..... | 73 |
| Bảng 3.15. | Tái phát và di căn | 79 |
| Bảng 3.16. | Tái phát, di căn liên quan đến tuổi, giới..... | 80 |
| Bảng 3.17. | Kết quả phân tích đa biến của một số yếu tố có thể ảnh hưởng kết quả sống thêm | 81 |
| Bảng 3.18 | Độc tính cấp trên hệ tạo huyết và chức năng gan thận | 82 |
| Bảng 3.19. | Một số độc tính cấp trên lâm sàng | 83 |
| Bảng 3.20. | Một số độc tính mạn..... | 84 |
| Bảng 4.1: | So sánh tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giữa các nghiên cứu | 103 |
| Bảng 4.2. | Tỷ lệ di căn của UTVH..... | 116 |
| Bảng 4.3. | So sánh độc tính huyết học cấp độ 3-4 giữa các nghiên cứu..... | 120 |
| Bảng 4.4. | So sánh độc tính cấp trên lâm sàng của một số NC | 123 |

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

| | | |
|---------------|--|----|
| Biểu đồ 3.1. | So sánh liều xạ chỉ định và liều xạ thực tế..... | 62 |
| Biểu đồ 3.2. | So sánh liều khuyến cáo và liều xạ thực tế tại các tổ chức nguy cấp thuộc hệ thần kinh | 63 |
| Biểu đồ 3.3. | So sánh liều xạ thực tế tại các thể tích nguy cấp với liều khuyến cáo | 64 |
| Biểu đồ 3.4. | Tỷ lệ người bệnh hoàn thành hóa xạ trị đồng thời..... | 65 |
| Biểu đồ 3.5. | Tỷ lệ người bệnh hóa trị hỗ trợ | 65 |
| Biểu đồ 3.6. | So sánh đáp ứng điều trị tại thời điểm 1 tháng và 4 tháng sau HXĐT | 67 |
| Biểu đồ 3.7. | Sống thêm toàn bộ theo thời gian | 68 |
| Biểu đồ 3.8. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn u | 69 |
| Biểu đồ 3.9. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn hạch | 69 |
| Biểu đồ 3.10. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn bệnh | 70 |
| Biểu đồ 3.11. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan gián đoạn điều trị | 70 |
| Biểu đồ 3.12. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến chấp hành phác đồ | 71 |
| Biểu đồ 3.13. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến đáp ứng sau điều trị.... | 71 |
| Biểu đồ 3.14. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến lượng EBV | 72 |
| Biểu đồ 3.15. | Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan thể tích u..... | 72 |
| Biểu đồ 3.16. | Thời gian STTB liên quan toàn trạng NB trong và sau điều trị.. | 73 |
| Biểu đồ 3.17. | Đường cong sống thêm không bệnh theo thời gian | 74 |
| Biểu đồ 3.18. | Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn khối u..... | 74 |
| Biểu đồ 3.19. | Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn hạch vùng .. | 75 |
| Biểu đồ 3.20. | Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh | 75 |
| Biểu đồ 3.21. | Thời gian STKB liên quan toàn trạng NB trong và sau điều trị | 76 |
| Biểu đồ 3.22. | Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến gián đoạn điều trị. | 76 |
| Biểu đồ 3.23. | Thời gian STKB liên quan đến đáp ứng sau HXĐT..... | 77 |
| Biểu đồ 3.24. | Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến số chu kỳ HXĐT | 77 |
| Biểu đồ 3.25. | Đường cong ROC của thể tích khối u tiên lượng cho kết quả sống thêm không bệnh | 78 |
| Biểu đồ 3.26. | Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến thể tích khối u | 78 |
| Biểu đồ 3.27. | Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến lượng EBV.. | 79 |

DANH MỤC HÌNH

| | | |
|------------|---|----|
| Hình 1.1: | Tỷ lệ mắc ung thư tại Việt Nam..... | 3 |
| Hình 1.2: | Thiết đồ đứng dọc qua vòm mũi họng | 6 |
| Hình 1.3: | Dẫn lưu bạch huyết của vùng đầu cổ và 6 nhóm hạch..... | 7 |
| Hình 1.4: | Tổn thương phẳng ở hõm trái Rosenmüller trên NBI..... | 10 |
| Hình 1.5: | Tổn thương T2 trên hình ảnh CLVT | 12 |
| Hình 1.6: | UTVH với sự xâm lấn nền sọ (T3)..... | 12 |
| Hình 1.7: | Tổn thương UTVH giai đoạn T1 (A) và T2 (B) trên xung T1W.... | 13 |
| Hình 1.8: | Tổn thương UTVH giai đoạn xâm lấn | 14 |
| Hình 1.9: | Hình ảnh CLVT, PET và PET/CT trên người bệnh UTVH di căn phổi | 16 |
| Hình 1.10: | Khối u vòm họng hoại tử sau xạ trị được phẫu thuật nội soi | 21 |
| Hình 1.11: | So sánh sự phân bố liều xạ kỹ thuật 2D- CRT; 3D-CRT và IMRT ... | 29 |
| Hình 2.1. | Cố định người bệnh | 44 |
| Hình 2.2. | Các thể tích xạ trị theo GTV, CTV và PTV | 46 |
| Hình 2.3. | Một số tổ chức liên kề vòm họng | 46 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô vòm mũi họng (UTVH) là khối u xuất phát từ tổn thương ác tính biểu mô phủ của vòm mũi họng, nó khác với các ung thư biểu mô vảy ở vùng đầu và cổ khác về dịch tễ học, mô bệnh học, bệnh sử tự nhiên và đáp ứng với điều trị. Bệnh hiếm gặp ở các nước Âu, Mỹ nhưng phổ biến ở Nam Trung Quốc và Đông Nam Châu Á, là một trong 9 loại ung thư (UT) thường gặp nhất và chiếm tỷ lệ cao nhất trong các ung thư vùng đầu cổ ở Việt Nam với tỷ lệ mắc bệnh chung là 5,3/100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 3,3/100.000 dân.^{1,2} Vòm họng nằm khuất sau các cơ quan nhạy cảm như mắt, mũi, tai, tuyến nước bọt mang tai, não, liên quan trực tiếp với nền sọ và một số dây thần kinh sọ não nên xạ trị là phương pháp điều trị chính cho hầu hết các giai đoạn UTVH.

Đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng phối hợp hóa xạ trị đồng thời (HXĐT) để điều trị UTVH với các phác đồ khác nhau, với số lượng người bệnh (NB) lớn được theo dõi trong thời gian dài, các kết quả nghiên cứu đều cho thấy tuy độc tính của điều trị tăng đáng kể, song tỉ lệ sống thêm của nhóm hóa xạ trị đồng thời vượt trội so với xạ trị đơn thuần. HXĐT với cisplatin và xạ trị điều biến liều (IMRT) đã được khuyến cáo là phác đồ điều trị thường quy cho UTVH giai đoạn II-IVB và trong đó nhóm hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp hàng tuần giảm đáng kể các độc tính.³⁻⁴ Các nghiên cứu trong nước và quốc tế dùng phác đồ HXĐT với cisplatin liều thấp hàng tuần cho người bệnh UTVH đều cho thấy tỷ lệ hoàn thành phác đồ cao, các độc tính cấp giảm đáng kể và đáp ứng điều trị khá tốt.^{5,6,7}

Xạ trị UTVH bằng kỹ thuật thông thường (2D-RT; 3D-CRT) tuy có kiểm soát được khối u nguyên phát và hạch cổ nhưng thường gây ra các độc tính muộn. Xạ trị sử dụng kỹ thuật điều biến liều (Intensity Modulated

Radiation Therapy -IMRT) là sự tối ưu liều xạ vào từng vùng thể tích, cho phép tạo ra phân bố liều theo hình dạng khối u tốt hơn kỹ thuật xạ trị thông thường, có thể nâng liều điều trị tại khối u và giảm liều đối với các tổ chức lành xung quanh, do vậy làm tăng khả năng kiểm soát khối u đồng thời làm giảm các độc tính nghiêm trọng đối với mô lành như khít hàm, hoại tử thùy thái dương, tổn thương niêm mạc vùng họng miệng và đặc biệt là khô miệng.^{8,9}

Tại Bệnh viện K, từ năm 2014 các thế hệ máy gia tốc chuẩn đa lá (Multileaf Colimator- MLC) đã được triển khai, do đó các kỹ thuật xạ trị tiên tiến nhất đang dần được áp dụng vào điều trị cho NB ung thư, trong đó có kỹ thuật IMRT, góp phần nâng cao chất lượng khám chữa bệnh, làm tăng sự hài lòng của người bệnh. Qua bước đầu triển khai kỹ thuật xạ trị IMRT kết hợp với hóa chất cisplatin liều thấp hàng tuần kèm theo có hoặc không có hóa trị hỗ trợ trên người bệnh UTVH tại Bệnh viện K cho thấy các độc tính cấp giảm đáng kể, đáp ứng điều trị tốt.¹⁰ Tuy nhiên, kết quả trong và sau điều trị cũng như tác dụng không mong muốn theo về sự phối hợp này như thế nào tại Việt Nam chưa được đánh giá. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm họng giai đoạn IIB-III bằng cisplatin liều thấp hàng tuần và xạ trị điều biến liều tại Bệnh viện K.***
- 2. Nhận xét một số độc tính của phác đồ.***

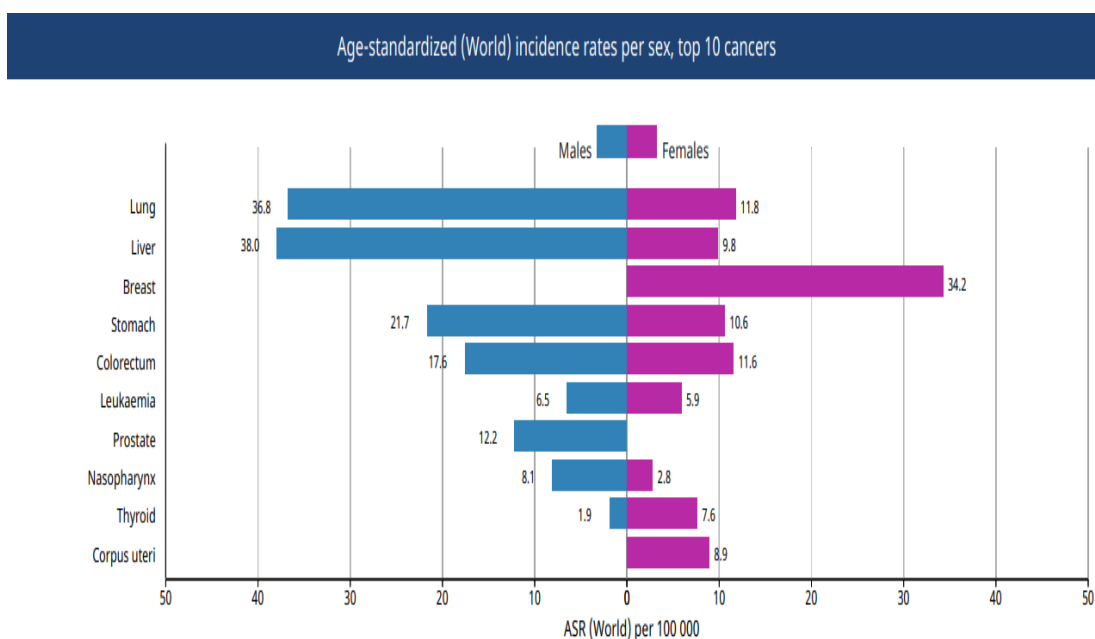
CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ

1.1.1. Dịch tễ học

Trên toàn thế giới, UTVH có hơn 133.000 ca mắc mới và 80.000 ca tử vong, riêng Trung Quốc đã chiếm đến 40% trong số này.¹¹ Ung thư biểu mô vòm họng biểu hiện sự phân bố chủng tộc và địa lý khác biệt, điều này phản ánh nguyên nhân đa yếu tố. UTVH lưu hành ở Trung Quốc, Châu Phi và một số nước ở Đông nam Á, rất hiếm gặp ở châu Âu, châu Mỹ, vùng chiếm tỉ lệ UTVH thấp là các nước ở Bắc Mỹ và châu Âu.¹. Theo ghi nhận của IARC-2020 (International Agency for Research on Cancer- Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế) tỷ lệ mắc UTVH ở Việt nam là 8,1/100.000 dân ở nam giới, nữ giới là 2,8/100.000 dân. Tỷ lệ mắc bệnh chung là 5,3/100.000 dân và tỉ lệ tử vong là 3,3/100.000 dân. Bệnh có thể gặp ở mọi lứa tuổi nhưng chiếm nhiều nhất là độ tuổi lao động từ 40-50 tuổi.¹¹



Hình 1.1: Tỷ lệ mắc ung thư tại Việt Nam¹¹

1.1.2. Các yếu tố nguy cơ

Sự thay đổi về mặt địa lý của tỷ lệ mắc ung thư biểu mô vòm họng gợi ý một nguyên nhân đa yếu tố. Ở các vùng lưu hành, nguy cơ dường như là do sự tương tác của một số yếu tố như yếu tố môi trường (ăn nhiều thực phẩm bảo quản và hút thuốc).¹² Tỷ lệ mắc bệnh gia tăng ở những người trẻ tuổi ở các khu vực có nguy cơ cao và trung bình cho thấy rằng việc tiếp xúc với một tác nhân phổ biến sớm trong đời là một yếu tố quan trọng. Ở Hoa Kỳ và Châu Âu, ung thư biểu mô vòm họng thường liên quan đến việc sử dụng rượu và thuốc lá, đây là những yếu tố nguy cơ cổ điển đối với các khối u ở đầu và cổ khác.¹²

* *Yếu tố môi trường:* Nghề nghiệp tiếp xúc với khói bụi, môi trường kém thông khí, hóa chất và nhất là các hydrocacbon thơm là một trong những yếu tố nguy cơ cao mắc bệnh UTVH. Credit và Ho đã nêu lên mối liên quan giữa ăn nhiều cá muối và các loại thức ăn được bảo quản bằng muối như dưa muối, trứng muối, các loại củ muối từ khi còn nhỏ sẽ dẫn tới tăng nguy cơ mắc UTVH. Rượu, thuốc lá cũng được xem như là các yếu tố nguy cơ gây mắc bệnh này.¹²

* *Yếu tố sinh học:* Vi rút Epstein-Barr là một trong những nguyên nhân quan trọng nhất của UTVH đối với NB vùng dịch tễ. EBV là virút thuộc nhóm Herpes virút, được Epstein phát hiện lần đầu tiên vào năm 1964. EBV là virút DNA, được cấu tạo bởi 1 chuỗi xoắn kép polynucleotide có trọng lượng phân tử 108 daltons, mã hóa cho khoảng 100 acid amin khác nhau. EBV có thể gặp ở người khỏe mạnh bình thường (> 90% dân số), và chúng xuất hiện chủ yếu trong dịch tiết của niêm mạc vùng hầu họng. Mối liên quan giữa EBV và ung thư được đề cập lần đầu tiên vào năm 1964 khi Epstein nhận thấy có sự hiện diện của EBV trong các tế bào lymphô B của người bệnh bị u lympho Burkitt. Người ta thấy trong bệnh Hodgkin có hơn 50% người bệnh được phát hiện có EBV trong tế bào Reed-Sternberg. Theo Epstein, vai trò gây bệnh của EBV đối với UTVH được nêu lên bởi Odd và cộng sự vào năm 1966. Odd nhận

thấy nồng độ kháng thể kháng EBV trong huyết thanh tăng cao ở nhiều người bệnh UTVH. Tuy nhiên, chỉ vào khoảng những năm của thập niên 90, với sự tiến bộ của miễn dịch học và sinh học phân tử người ta mới có thể làm sáng tỏ mối liên quan này. EBV có mặt trong cả 3 typ tế bào UTVH: ung thư biểu mô tế bào gai sừng hóa, không sừng hóa và kém biệt hóa. Tuy nhiên, số phiên bản DNA của EBV đo được ở ung thư biểu mô tế bào gai sừng hóa thấp hơn rất nhiều so với loại không sừng hóa và kém biệt hóa. Người bệnh có loại mô học không sừng hóa và kém biệt hóa tỷ lệ dương tính lên tới 97-100%.¹³ Mặt khác, người ta cũng nhận thấy sự gia tăng nồng độ kháng thể kháng thành phần kháng nguyên vỏ của EBV (Viral Capsid Antigen -VCA) và thành phần DNase của EBV được xem là yếu tố dự báo nguy cơ mắc bệnh UTVH. Nghiên cứu của Chien và CS¹⁴ cho thấy nếu có sự gia tăng của 02 loại kháng thể này thì khả năng dự báo nguy cơ mắc bệnh UTVH có thể tăng gấp 32,8 lần ($p = 95\%$). Nhiều yếu tố có thể gây kích hoạt EBV, như các tác nhân sinh ung trong môi trường, khói thuốc lá hoặc tình trạng suy giảm miễn dịch. Vai trò của EBV vẫn còn đang được nghiên cứu vì mặc dù có đến hơn 90% dân số trên thế giới nhiễm EBV nhưng UTVH chỉ xuất hiện với tần suất cao ở một số vùng nhất định.¹³

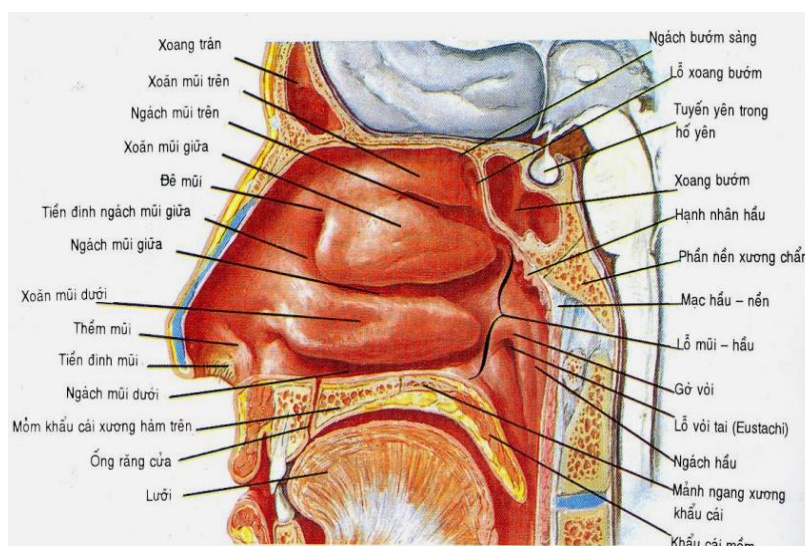
** Yếu tố di truyền*

Sự phát triển của ung thư biểu mô vòm họng phụ thuộc vào nhiều yếu tố như tính nhạy cảm di truyền, yếu tố môi trường và nhiễm trùng như nhiễm vi rút Epstein-Barr. Một số nghiên cứu về di truyền học gần đây cho thấy tỷ lệ mắc UTVH ở những người mà trong gia đình họ có người mắc bệnh này thì cao hơn bình thường. 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 UTVH, trong khi HLA-A11, HLA-B13 và HLA-B27 làm giảm nguy cơ mắc bệnh.¹⁵

1.2. Sơ lược về giải phẫu

1.2.1. Giải phẫu vòm mũi họng



Hình 1.2: Thiết đồ đứng dọc qua vòm mũi họng¹⁶

- Vòm họng là một khoang mở nằm ngay dưới nền sọ, phía sau hốc mũi. Chiều rộng có kích thước 4-5,5 cm, chiều trước sau 2,5-3,5 cm và chiều cao là 4 cm.

- Phía trước vòm họng thông với hốc mũi qua cửa mũi sau. Liên quan phía trước với hốc mũi, hố mắt, xoang hàm và xoang sàng. Khối u tại đây thường gây ngạt tắc mũi, chảy máu mũi, nếu bệnh ở giai đoạn muộn sẽ gây xâm lấn xoang hàm, hốc mắt, xoang sàng.

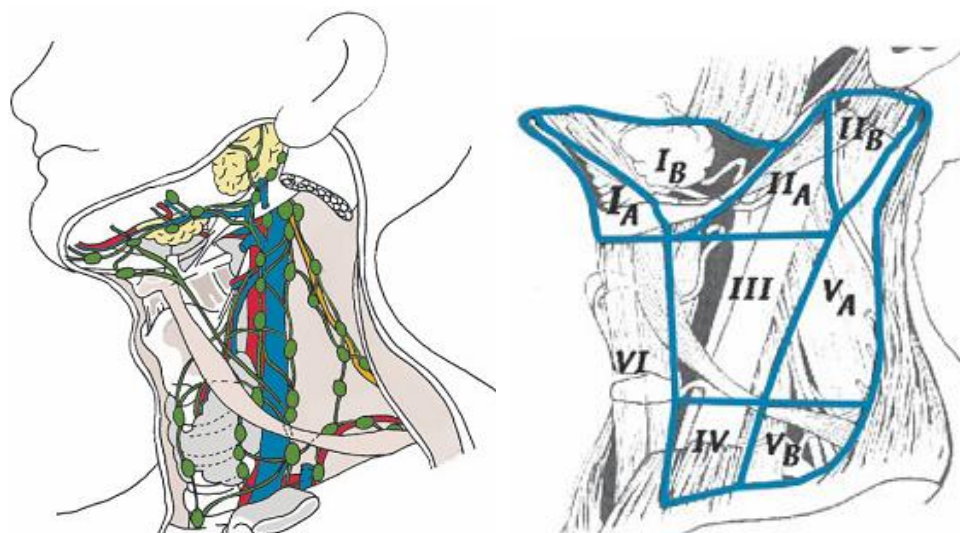
- Thành sau nằm ngang với mức của hai đốt sống cổ đầu tiên và liên tiếp với nóc vòm, vùng này có một đám nang kín tổ chức bạch huyết gọi là tuyến hạnh nhân hầu nằm dưới niêm mạc. Giai đoạn sớm khi u xuất hiện ở đây khó phát hiện vì không có triệu chứng, người bệnh thường được phát hiện khi đi khám với triệu chứng chảy máu mũi, đau đầu khi u lớn gây chèn ép.

- Thành trên hay nóc vòm hơi cong úp xuống tương đương với thân xương chẩm và mỏm nền xương bướm. Các triệu chứng sớm khi u xuất hiện tại đây cũng chỉ là chảy máu mũi, ngạt mũi. Khi bệnh ở giai đoạn muộn thì khối u có thể xâm lấn nền sọ gây tổn thương các dây thần kinh sọ não, các triệu chứng là đau đầu, liệt thần kinh sọ...

- Thành bên có lỗ vòi Eustachian thông với tai giữa, xung quanh có nhiều mô bạch huyết gọi là hạnh nhân vòi, phía sau là hố Rosenmuller, nơi hay xuất hiện các khối u vòm họng. Khối u tại đây gây hiện tượng ù tai từ rất sớm nên nhiều người bệnh có thể được phát hiện từ sớm khi bệnh xuất hiện tại đây. Bệnh tiến triển gây tổn thương tai cùng bên như chảy dịch, chảy máu tai, điếc...

- Thành dưới hở được tạo bởi mặt trên của khẩu cái mềm, trải rộng từ bờ sau của xương vòm miệng đến bờ tự do của khẩu cái mềm.¹⁶

1.2.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm



Hình 1.3: Dẫn lưu bạch huyết của vùng đầu cổ và 6 nhóm hạch.¹⁷

Những hiểu biết về giải phẫu của hệ hạch cổ đã góp phần quan trọng trong việc điều trị các bệnh ung thư vùng đầu mặt cổ. Từ vòm họng, dẫn lưu bạch huyết sẽ đổ về 3 nhóm hạch bạch huyết chính: chuỗi hạch sau hầu, chuỗi

hạch bạch huyết tĩnh mạch cảnh và chuỗi hạch cổ sau hay còn gọi là nhóm hạch gai. Dẫn lưu bạch huyết của vòm họng đặc biệt liên quan đến biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân UTVH, hệ thống thu thập bạch huyết ban đầu là một mạng lưới mao mạch trong màng niêm mạc, được kết nối với một mạng lưới tương tự trong niêm mạc mũi, cuống mũi và sàn sau, từ đó dẫn tới hạch nhóm 1 là hạch sau hầu, gọi tắt là hạch Rouvière. Các hạch sau hầu dẫn đến các hạch cảnh trong, hạch cổ gồm các chuỗi: dưới cằm, dưới hàm, cổ trước, cổ bên. Có khoảng 200 hạch chạy song song với tĩnh mạch cảnh, thần kinh giao cảm và động mạch cảnh chia thành 5 nhóm bao gồm dưới cằm, dưới hàm, dây cảnh, nhóm gai và thượng đòn. Đặc biệt là nhóm hạch nằm giữa cơ nhị thân và thân giáp lưới mặt, ở đây có hạch Kuttner được coi là một hạch chính. Các mạng lưới bạch huyết vùng sau họng, vùng vòm mũi họng, amidan, dưới cằm, dưới hàm đều đổ về dây cảnh trong. Nhóm gai tiếp nhận bạch mạch của các hạch dưới cơ nhị thân, hạch chắm đổ vào dây cổ ngang. Nhóm hạch thượng đòn cũng liên quan đến dẫn lưu bạch huyết của các khối u vùng đầu mặt cổ. Do mạng lưới hệ bạch huyết phong phú nên di căn hạch trong UTVH rất sớm đặc biệt là đối với thể ung thư biểu mô không biệt hóa. Có tới 90% người bệnh có di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán trong đó có 60-80% trường hợp hạch to, khoảng 40-50% trường hợp có di căn hạch cổ cả hai bên.¹⁷

1.3. Triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán ung thư vòm họng

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

UTVH giai đoạn sớm thường không có triệu chứng. Các triệu chứng ban đầu thường không rõ ràng và dễ nhầm lẫn với các bệnh khác. Thời gian trung bình từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến lúc được chẩn đoán bệnh khoảng 5-8 tháng.¹² Triệu chứng lâm sàng thể hiện 3 nhóm như 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.

- Hạch cổ: Theo đa số các tác giả, hạch là triệu chứng thường gặp ở giai đoạn toàn phát nhưng nhiều nghiên cứu cho thấy hạch thường là triệu chứng đầu tiên của bệnh, ban đầu hạch nhỏ không đau dễ bị bỏ qua, có thể ở một bên hoặc hai bên cổ. Trong thời kỳ toàn phát, hạch là triệu chứng thường gặp nhất ở các thể, chiếm tới 90%.¹⁸

- Triệu chứng của tai: Thường có biểu hiện là ù tai, nghe kém, chảy mủ tai. Thể bệnh này thường kết hợp với các thể bệnh khác.¹⁸

- Các triệu chứng của mũi: Với các triệu chứng như tắc mũi, chảy nước mũi, ngửi kém hay không ngửi thấy, nguyên nhân là do khối u vòm che lấp hoặc lan rộng đến cửa mũi sau. Thể này ít khi xuất hiện đơn thuần mà thường phối hợp với các thể bệnh khác, chảy máu mũi hoặc khạc đờm lẫn máu do máu chảy từ khối u qua thành họng sau xuống miệng hoặc máu chảy qua cửa mũi trước.¹⁸

- Đau đầu là triệu chứng khá phổ biến, chiếm 18-35%. Đau đầu là dấu hiệu của xâm lấn nền sọ hoặc nội sọ, thường đau một bên vùng chẩm thái dương.¹⁸

- Thể thần kinh thường gặp ở những thể UTVH lan lên nền sọ và gây tổn thương các dây thần kinh sọ, 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.^{41,42} 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.¹⁸

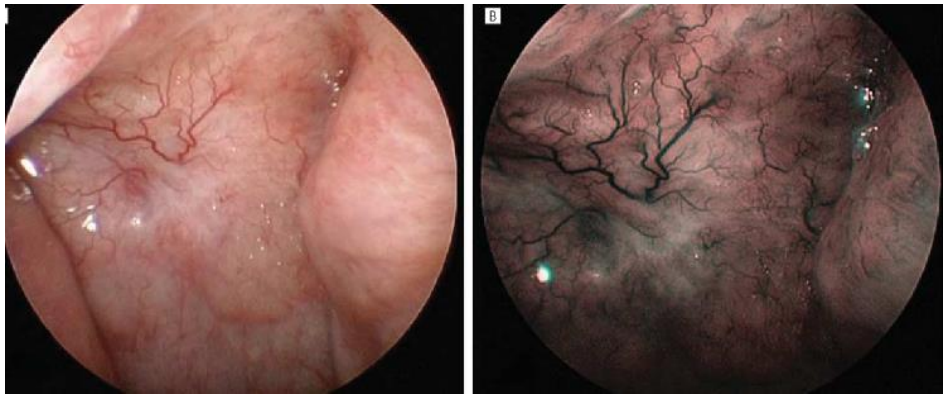
1.3.2. Nội soi tai mũi họng

Nội soi tai mũi họng giúp đánh giá tổn thương đại thể khối u, vị trí và mức độ xâm lấn bề mặt niêm mạc vòm mũi họng. Ngoài ra còn giúp sinh thiết tổn thương nghi ngờ. Nội soi còn giúp theo dõi, chăm sóc trong điều trị và đánh giá tái phát, nhất là các tổn thương tái phát tại niêm mạc vòm mũi họng.

- *Nội soi vòm bằng ống soi mềm*: Là phương pháp tốt nhất để đánh giá tổn thương qua đó sinh thiết u một cách chính xác. Góc độ quan sát của ống soi mềm có thể đạt tới hướng nhìn là 360°. Dưới sự phóng đại của ống soi mềm cho phép quan sát đánh giá kỹ, và phát hiện các bệnh tích khi còn nhỏ, thâm nhiễm, vết loét trợt nông ở bề mặt niêm mạc.

- *Soi vòm họng bằng ống cứng phóng đại*: đây là phương pháp hay sử dụng nhất hiện nay do tính tiện lợi của nó. Phương pháp này đòi hỏi trang thiết bị gồm bộ nguồn, ống nội soi loại mũi xoang 0°, 30° và 70°. Nội soi phóng đại có thể được thu và phóng đại trên màn hình để cùng hội chẩn, thảo luận và học tập.

- *Nội soi NBI (Narrow Banding Imaging - NBI endoscopy)*: là nội soi với dải tần ánh sáng hẹp sử dụng ánh sáng đơn sắc với bước sóng ngắn có thể phát hiện sự tăng sinh bất thường của hệ vi mạch máu nông trong lớp niêm mạc, từ đó có thể gợi ý để phát hiện rất sớm tổn thương ung thư vòm mũi họng.



Hình 1.4. Tổn thương phẳng ở hõm trái Rosenmüller trên NBI¹⁹

A, Khi chụp bằng ánh sáng trắng, không phát hiện tổn thương rõ ràng. B, Trong quá trình chụp ảnh dải hẹp (NBI), quan sát thấy các vòng mao mạch trong mao mạch giãn ra, méo mó, không đều và giống như giun đất. Mẫu sinh thiết do NBI hướng dẫn đã được xác nhận là ung thư biểu mô không sừng hóa không biệt hóa.

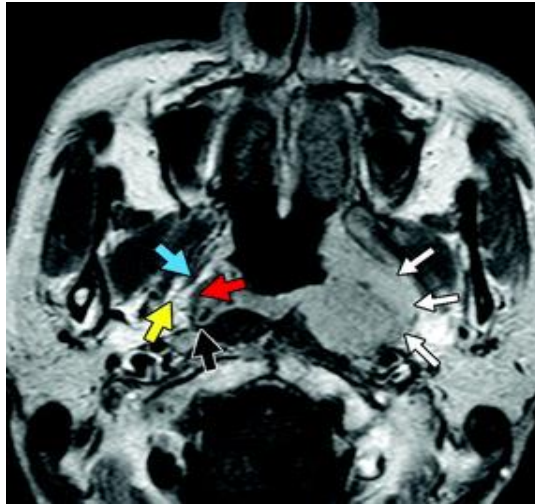
1.3.3. Chẩn đoán hình ảnh

1.3.3.1. Chụp cắt lớp vi tính:

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) đây là phương pháp chụp hiện đại sử dụng tia X và hệ thống detector thu thập tín hiệu khác nhau của từng điểm trong cơ thể sau đó tái tạo lại hình ảnh theo từng lớp cắt. Phương pháp này có thể xác định chính xác hình ảnh khối u vòm họng bằng chụp theo tư thế Axial từ nền sọ đến dưới xương đòn, có dùng thuốc cản quang tĩnh mạch: kích thước, vị trí, sự lan rộng của khối u và tổn thương hạch vùng, nó đặc biệt có giá trị khi đánh giá tổn thương xương nền sọ.²⁰

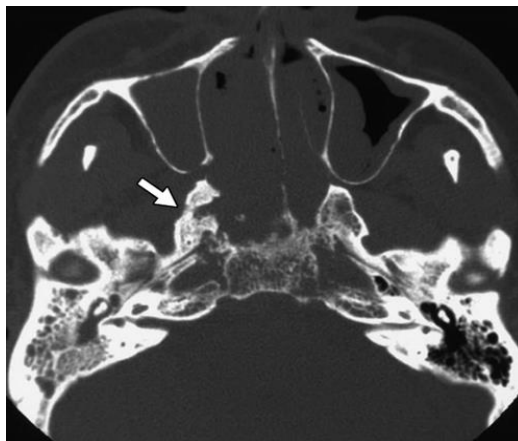
Khối u nhỏ: khoảng 13% UTVH ở giai đoạn T1 dễ bị bỏ sót khi thăm khám. Trên phim chụp CLVT có thể thấy sự khác nhau giữa lớp niêm mạc và dưới niêm mạc bị thâm nhiễm ở thì tiêm thuốc cản quang; hố Rosenmuller có thể hơi phình rộng; sự mất cân đối thành bên vòm họng; sự lan ra phía trước của u liên quan tới vòi Eustachi, khi u to ra làm phình rộng khoang khí mũi hầu ở giữa đôi khi phình rộng sang phía bên và khoang cạnh hầu, tổn thương ngấm thuốc cản quang mạnh, không đều.²⁰

Khối u lớn: Hình ảnh dày lên của các hốc mũi hầu, kèm phình rộng của tổ chức mềm vào trong khoang chứa khí, đầy góc giữa thành sau và bên; hình ảnh xóa và che lấp vòi Eustachi; bờ trong của mũi hầu bị đè đẩy bởi u nguyên phát và bờ sau bị đè đẩy bởi hạch sau hầu. Sự lan rộng của khối u qua đường giữa làm dày lên tổ chức phần mềm trước cột sống, xung quanh cơ dài cổ đầu. Sự lan rộng của khối u lên phía trên có thể thấy rõ trên các lớp cắt trán, khi u lan xuống phía dưới dễ phát hiện hơn do sự phình rộng vào khoang khí.



Hình 1.5: Tổn thương T2 trên hình ảnh CLVT²⁰

Tổn thương xâm lấn khoang cận hầu (T2). Hình ảnh T1W tương phản dọc trục cho thấy u xâm lấn (mũi tên trắng) với phần mở rộng bên trái của vòm họng. Toàn bộ cơ nâng vòm miệng bình thường (mũi tên đỏ), cơ căng vòm miệng (mũi tên xanh), cân nền hầu (mũi tên đen) và khoang cận hầu (mũi tên vàng) ở bên phải bình thường.



Hình 1.6: UTVH với sự xâm lấn nền sọ (T3)²⁰

Cửa sổ xương trên hình ảnh CLVT cho thấy khối u lớn lấp đầy vòm họng và khoang mũi với sự phá hủy xương bướm, bao gồm cả nền chân bướm bên phải (mũi tên). Xuất hiện tràn dịch tai giữa bên phải.

1.3.3.2. Chụp cộng hưởng từ (CHT)

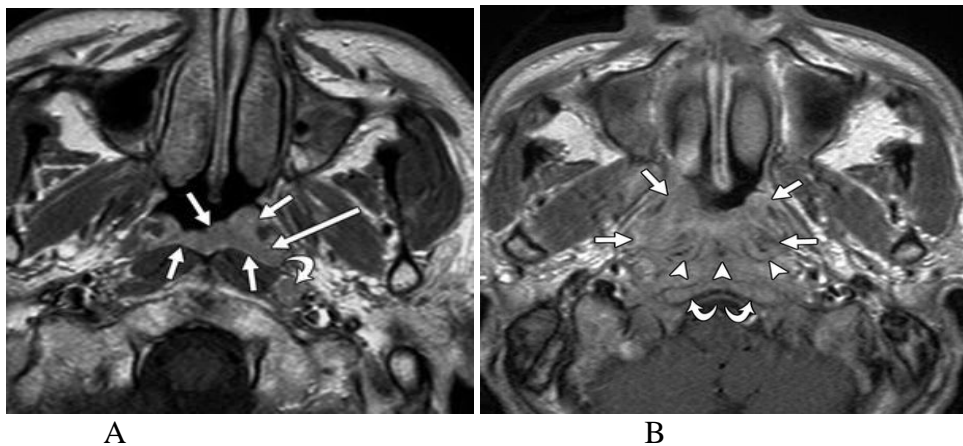
Đối với UTVH, nhờ đặc điểm đối quang của tổ chức phần mềm rất cao và có thể tạo hình ảnh trên nhiều mặt phẳng khác nhau nên hình ảnh của CHT ưu thế

hơn nhiều kỹ thuật khác trong chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh. Chụp CHT có giá trị trong đánh giá tổn thương phần mềm, nó đặc biệt có giá trị khi chẩn đoán sự xâm nhiễm của tế bào ung thư vào hệ thống bạch huyết ở vùng cổ. Chụp CHT cho các hình ảnh giải phẫu chi tiết nhất ở T1, trong khi T2 cho ra ảnh có độ đối quang cao giữa các tổ chức khác nhau, vì vậy cho phép nhận biết rõ giới hạn u và nhất là đánh giá xâm lấn tổ chức phần mềm lân cận. Hình ảnh cộng hưởng từ thường quy trong khảo sát các khối u vùng vòm mũi họng bao gồm 3 chuỗi xung cơ bản. Độ dày lát cắt là 3-5mm.²⁰

- Xung T1W khảo sát sự xâm lấn xương nền sọ ở mặt phẳng ngang và đứng dọc.

- 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.

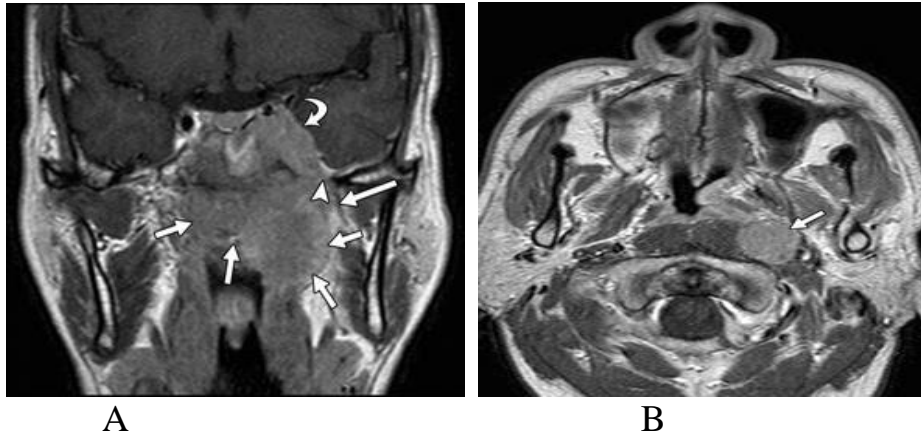
- Xung T1W có tiêm cản quang để đánh giá phạm vi xâm lấn của u, bao gồm xâm lấn thần kinh và xâm lấn nội sọ, khảo sát ở mặt phẳng ngang và đứng ngang.



Hình 1.7: Tổn thương UTVH giai đoạn T1 (A) và T2 (B) trên xung T1W²⁰

(A) UTVH khu trú ở vòm họng (T1). Hình ảnh T1W tăng cường tương phản cho thấy khối u nhỏ (mũi tên ngắn) tập trung ở hố Rosenmüller bên trái (mũi tên dài), là vị trí phổ biến nhất của bệnh ung thư này và liên quan đến thành sau. Khối u giới hạn ở vòm họng và có một hạch nhỏ di căn sau hầu bên trái (mũi tên cong).

(B) UTVH xâm lấn trước cột sống (T2). Hình ảnh tăng cường độ tương phản T1W cho thấy (mũi tên thẳng) với sự lan rộng chủ yếu về phía sau vào các cơ dài (đầu mũi tên) và xương sống (mũi tên cong).



Hình 1.8: Tổn thương UTVH giai đoạn xâm lấn²⁰

(A) UTVH với sự xâm lấn lỗ liên hợp nền sọ hình ảnh CHT xung T1W cản quang cho thấy khối u (mũi tên thẳng) với sự xâm lấn nền sọ ở lỗ bầu dục (đầu mũi tên) và xâm lấn vào xoang hang (mũi tên cong). (B) Người bệnh có hạch cổ di căn sau hầu (N1). Axial T1W cho thấy hạch di căn (mũi tên) ở vùng sau hầu bên trái, thường là cấp độ đầu tiên cho sự lan rộng của hạch.

Ngoài chức năng chẩn đoán và xác định tổn thương xâm lấn, hình ảnh CHT còn 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 IMRT. Trong UTVH, thể tích chỉ định điều trị nhận liều lên đến 70 Gy, rất gần các cơ quan như mắt, ốc tai, giao thoa thị giác, dây thần kinh thị giác, thân não, tủy sống, và tuyến nước bọt mang tai. Vì vậy, cần phải tối ưu 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. CLVT còn có lợi thế trong phát hiện các tổn thương xâm lấn xương nhưng, nhược điểm 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.

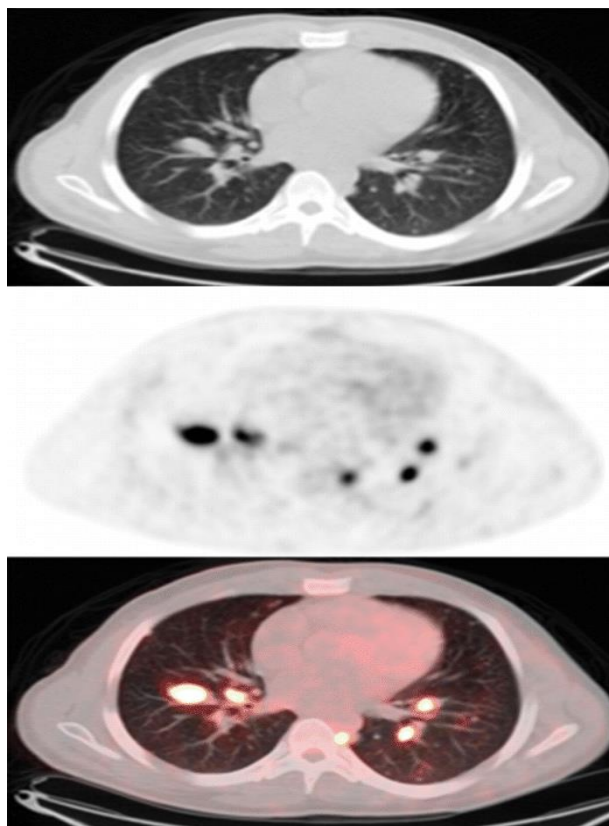
Tuy nhiên, CHT cũng có nhược điểm như độ chính xác không gian 3 chiều thấp hơn CLVT, có thể bị nhiễu tín hiệu bởi các yếu tố khác. Vì vậy CHT không thể sử dụng đơn thuần trong lập kế hoạch xạ trị. Sự kết hợp hình ảnh CLVT và CHT là cần thiết trong lập kế hoạch xạ trị, vì thông tin bổ sung lẫn nhau giúp xác định chính xác thể tích xạ trị.³ Khi lập kế hoạch xạ trị IMRT, một số tác giả so sánh thể tích xạ trị được xác định trên hình ảnh CLVT và CHT, sau đó đánh giá phân bố liều của thể tích điều trị và các cơ quan nguy cấp khi kết hợp 2 hình ảnh trên. Kết quả, thể tích xạ trị 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 phim CLVT. Kế hoạch IMRT khi có kết hợp CLVT và CHT giúp cải thiện phân bố liều cho PTV và giảm liều cho cơ quan lành lân cận.²¹

1.3.4. Hình ảnh PET/CT trong chẩn đoán và điều trị

Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của FDG PET/CT (lần lượt là 96%, 94%, 95%, 96% và 94%) tốt hơn đáng kể so với CLVT (71%, 76%, 73%, 80% và 67%; $p < 0,05$).²² Do đó, 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 UTVH.³

Chẩn đoán giai đoạn khối u: Do độ tương phản mô mềm và không gian vượt trội, hình ảnh CHT là ưu tiên lựa chọn để đánh giá tổn thương u nguyên phát. Một nghiên cứu bởi Ng và cộng sự so sánh hiệu quả của hình ảnh FDG- PET/CT và CHT trong đánh giá giai đoạn u trên 111 người bệnh UTVH.²³ 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 CHT hoặc do tán xạ của FDG.²³



Hình 1.9: Hình ảnh CLVT, PET và PET/CT trên người bệnh UTVH di căn phổi²²

Chẩn đoán giai đoạn hạch vùng: Hình ảnh FDG-PET/CT có độ chính xác cao trong đánh giá hạch cổ di căn của UTVH, đặc biệt là hạch cổ di căn có kích thước dưới 1cm. PET/CT có độ nhạy 97-100% và độ đặc hiệu 73-97% trong đánh giá hạch cổ di căn của UTVH, trong khi đó CHT có độ nhạy 84-92% và độ đặc hiệu 73-97%. 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.²³

Chẩn đoán di căn xa: Hình ảnh FDG PET/CT có độ chính xác cao trong chẩn đoán di căn xa của UTVH so với chẩn đoán hình ảnh thông thường. PET/CT có độ nhạy cao nhất trong phát hiện tổn thương di căn trung thất (100%), xương (89%), phổi (86%) và gan (50%).²³

Lập kế hoạch và đánh giá và tiên lượng điều trị: Hình ảnh FDG PET/CT ngày càng được sử dụng rộng rãi trong lập kế hoạch xạ trị cho người bệnh UTVH. Các tác giả thấy rằng khá hợp lý khi bao gồm các vùng có SUV \geq hoặc $\geq 50\%$ SUV tối đa để hỗ trợ xác định thể tích khối u thô (GTV).²² FDG PET/CT còn có khả năng đánh giá sớm phản ứng của khối u trong quá trình điều trị, những NB giảm SUV tối đa dưới 2,5 là đáp ứng hoàn toàn, thời gian sống thêm ở nhóm NB này so với nhóm đáp ứng 1 phần là cao hơn có ý nghĩa thống kê.²² Thông tin trao đổi chất về khối u thu được từ quét FDG PET/CT đã được chứng minh là có giá trị cao trong việc dự báo tiên lượng, điểm CUT-OFF của SUV tối đa cho u và hạch là 9,3 và 7,4.²²

1.3.5. Xét nghiệm Epstein-Barr Virus (EBV) trong chẩn đoán và điều trị ung thư vòm mũi họng

Theo phân loại TNM-8 (AJCC 2017) nếu hạch cổ di căn ung thư chưa rõ nguyên phát có EBV dương tính, được phát hiện 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) thì bệnh sẽ được chẩn đoán là UTVH với giai đoạn TX hoặc T1.²⁴

Năm 2021, CSCO (Hội ung thư lâm sàng Trung Quốc) và ASCO (Hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ) đã đồng thuận khuyến cáo UTVH giai đoạn II (N0) theo AJCC năm 2017 là hóa trị không được chỉ định, nhưng có thể hóa xạ trị đồng thời nếu thể tích u lớn hoặc nồng độ EBV-DNA trong huyết thanh cao, tuy nhiên, hướng dẫn điều trị của CSCO và ASCO không đưa ra ngưỡng nồng độ EBV- DNA trước điều trị.³ Nhiều nghiên cứu đã đưa ra ngưỡng nồng độ EBV- DNA trong huyết thanh trước điều trị tiên lượng xấu cho sống thêm từ 300-4000 copies/ml.^{24,25}

Hướng dẫn thực hành lâm sàng của NCCN (Mạng lưới ung thư Quốc gia Mỹ 2022) khuyến cáo định lượng nồng độ EBV- DNA trước điều trị UTVH, thời điểm sau hóa trị tân bổ trợ, 1-4 tuần sau xạ trị và tối thiểu 1 lần/năm để theo dõi lượng và theo dõi.²⁶

1.3.6. Chẩn đoán Giải phẫu bệnh- tế bào UTVH

Từ năm 2017 WHO phổ biến trong thực hành lâm sàng và nghiên cứu bao gồm 3 loại sau.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa
- Ung thư biểu mô không sừng hóa, gồm ung thư biểu mô không sừng hóa biệt hóa và ung thư biểu mô không sừng hóa không biệt hóa.
- Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy.²⁷

Xét nghiệm tế bào học:

Đây là xét nghiệm đơn giản dễ làm và có thể thực hiện được ở cả hai vị trí khối u vòm mũi họng và hạch cổ.

- Với khối u: Có thể quét lấy tế bào bong ở vòm họng hoặc bấm sinh thiết khối u rồi áp lam kính vào khối bệnh phẩm sau đó nhuộm và đọc tiêu bản.
- Với hạch: Dùng kim to chọc hút lấy tế bào trực tiếp lấy tế bào từ khối hạch nghi ngờ rồi phết lên lam kính, nhuộm và đọc.

Chẩn đoán tế bào học chỉ có tác dụng giúp định hướng, không có vai trò quyết định trong chẩn đoán. Ngoài ra tế bào học còn có vai trò nhất định trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư, có thể thực hiện ở tuyến y tế cơ sở.

1.3.7. Chẩn đoán giai đoạn bệnh:

Hiện tại phân loại giai đoạn AJCC-8 từ năm 2017 đã được sử dụng phổ biến trên thực hành lâm sàng, tuy nhiên chúng tôi lựa chọn NB đưa vào nghiên cứu lấy giai đoạn theo AJCC 2010.²⁸ vì tại thời điểm tiến hành nghiên cứu TNM theo AJCC-8 chưa được cập nhật.

T - Khối u nguyên phát (Tumor)

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 trong vòm hoặc lan xuống họng miệng và/hoặc hốc mũi nhưng chưa lan đến khoang cận hầu

T2: U xâm lấn khoang cận hầu

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

T4: U xâm lấn nội sọ và/hoặc các dây thần kinh sọ não, hốc mắt, hạ họng hô thái dương hoặc khoang cơ nhai.

N- Hạch vùng (Node)

NX: Không thể đánh giá được hạch vùng

No: Không có di căn hạch vùng cổ.

N1: Di căn một hay nhiều hạch cổ cùng bên đường kính lớn nhất \leq 6cm phía trên hố thượng đòn và/hoặc một hay nhiều hạch cận hầu cùng bên hoặc hai bên đường kính lớn nhất \leq 6cm.

N2: Di căn một hoặc nhiều hạch cổ 2 bên đường kính \leq 6cm phía trên hố thượng đòn

N3: Di căn một hoặc nhiều hạch cổ $>$ 6cm và/hoặc hạch trong hố thượng đòn

N3a Hạch có đường kính lớn nhất $>$ 6cm

N3b: Hạch trong hố thượng đòn

M- di căn xa

Mo: Chưa di căn xa

M1: Có 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 |

Bảng 1.1: Chẩn đoán giai đoạn của UTVH (AJCC-7th- 2010)

| | T0 | T1 | T2 | T3 | T4 |
|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| N0 | 0 | I | IIA | IIIA | IVA |
| N1 | IIB | IIB | IIB | IIIA | IVA |
| N2 | IIIB | IIIB | IIIB | IIIB | IVA |
| N3 | IVB | IVB | IVB | IVB | IVB |
| M1 | IVC | IVC | IVC | IVC | IVC |

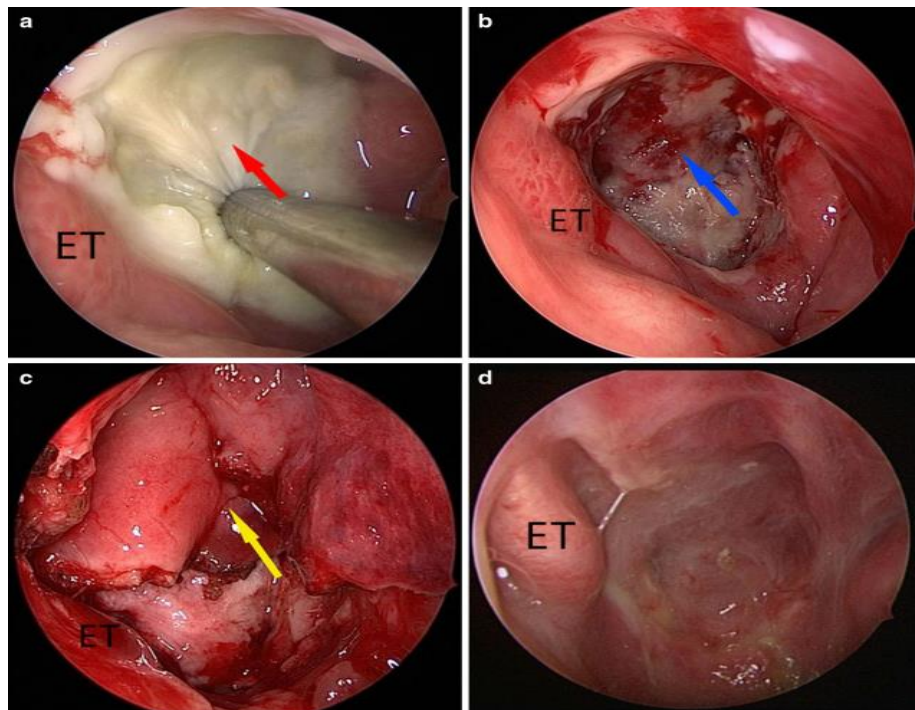
1.4. Điều trị ung thư vòm mũi họng

Có nhiều tiến bộ trong điều trị UTVH, từ xạ trị đơn thuần bằng máy xạ trị Cobalt cho tất cả các giai đoạn bệnh đến xạ trị 3D-CRT, xạ trị IMRT, xạ trị proton, xạ trị hạt nặng, điều trị đa mô thức kết hợp hóa trị. Cùng với tiến bộ trong lĩnh vực kỹ thuật xạ trị thì chẩn đoán hình ảnh và nhiều thử nghiệm lâm sàng cũng phát triển theo. Hiện nay, xạ trị vẫn là 1 trong những phương pháp điều trị chính

và xạ trị điều biến liều được khuyến cáo ưu tiên trong điều trị UTVH. 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 tiên triển.²⁹

1.4.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật không có vai trò chính trong điều trị triệt căn UTVH do: đặc điểm bệnh học của bệnh thường di căn sớm, thể mô bệnh học của UTVH đáp ứng khá tốt với hóa trị và xạ trị, vòm họng nằm ở vị trí liền kề nhiều tổ chức nguy cấp nên phẫu thuật khó khăn và có nhiều biến chứng, do vậy phẫu thuật chỉ áp dụng trong sinh thiết hạch để chẩn đoán mô bệnh học hoặc lấy hạch còn lại sau khi điều trị tia xạ. Tuy nhiên, trong điều trị triệu chứng sau điều trị, phẫu thuật có vai trò rất quan trọng trong những trường hợp còn tổn thương dai dẳng sau điều trị, tổn thương hoại tử vòm họng mà điều trị nội khoa không kết quả gây ảnh hưởng rất lớn tới chất lượng cuộc sống của người bệnh.^{30,31}



Hình 1.10: Khối u vòm họng hoại tử sau xạ trị được phẫu thuật nội soi³²

1.4.2. Hóa trị

1.4.2.1. Các phương thức hóa trị

Điều trị hóa chất trong UTVH được chỉ định cho giai đoạn tiên triển. Năm 2021, trên cơ sở tổng hợp dữ liệu của 108 nghiên cứu, hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO đã thống nhất khuyến cáo điều trị UTVH giai đoạn II-IVA chia thành các dưới nhóm trên cơ sở xếp loại TNM phiên bản 8 năm 2017.³

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

- Với T2N0, chỉ xạ trị đơn thuần, có thể kết hợp hóa xạ trị đồng thời nếu thể tích u lớn hoặc nồng độ EBV- DNA huyết thanh cao. Tuy nhiên, ngưỡng nồng độ EBV- DNA là bao nhiêu thì ASCO và CSCO chưa thống nhất.

- Với T1-2N1, hóa xạ trị đồng thời có thể được chỉ định.

Giai đoạn III-IVA: ASCO và CSCO chia thành 2 dưới nhóm là T3N0 và giai đoạn III-IVA ngoại trừ T3N0.

- Với T3N0, hóa xạ trị đồng thời được chỉ định, hóa trị bổ trợ hoặc tân bổ trợ có thể chỉ định do tiên lượng của nhóm T3N0 tốt hơn các dưới nhóm khác.

- Với giai đoạn III-IVA ngoại trừ T3N0, hóa trị bổ trợ được chỉ định trước hoặc sau hóa xạ trị đồng thời.

Hóa trị tân bổ trợ:

Hóa trị tân bổ trợ còn gọi là hóa trị cảm ứng. Đây là cách sử dụng hóa trị trước khi tiến hành xạ trị, được sử dụng từ đầu những năm 1980 tại Hongkong. Có nhiều phác đồ hóa trị tân bổ trợ khác nhau dựa trên cisplatin như phối hợp cisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$) và 5-FU ($1000\text{mg}/\text{m}^2$) truyền liên tục 5 ngày, thực hiện lặp lại mỗi 21 ngày, hoặc cisplatin ($100\text{mg}/\text{m}^2$) phối hợp với bleomycin và epirubicin hoặc cisplatin ($60\text{mg}/\text{m}^2$) phối hợp 5-FU, leucovorin, epirubicin và mitomycin. Hóa trị tân bổ trợ chỉ định chủ yếu cho các người bệnh UTVH có u và hạch lớn,

mục đích là làm giảm thể tích u và hạch hỗ trợ cho việc giảm thể tích xạ trị, giảm nguy cơ gia tăng độc tính của xạ trị trên các cơ quan lân cận, tuy nhiên theo tổng kết của Chen 2021 thì hóa trị tân bổ trợ không cải thiện thời gian sống thêm so với các phương pháp khác.³³

Hóa xạ trị đồng thời:

Sử dụng hóa xạ trị đồng thời cho các UTVH giai đoạn tiên triển tại chỗ, tại vùng, chưa có di căn xa do hóa trị có thể kiểm soát các vi di căn vào thời điểm chẩn đoán, và làm tăng tính nhạy cảm xạ của các tế bào ung thư.³⁴ Từ báo cáo nghiên cứu của nhóm Intergroup 0099 năm 1998, tiêu chuẩn thực hành điều trị các UTVH giai đoạn tiên triển tại chỗ ở các nước vùng Bắc Mỹ là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ da mỗi 3 tuần trong 3 chu kỳ, sau đó là 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ bằng cisplatin $80\text{mg}/\text{m}^2$ da và 5-Fu $1000\text{mg}/\text{m}^2$ da ngày 1-4 cách nhau mỗi 3 tuần. Sau đó, một số nghiên cứu pha III ở các nước trong và ngoài vùng dịch tể so sánh giữa xạ trị đơn thuần với hóa xạ trị đồng thời như các nghiên cứu của Lin,³⁴ Al-Sarraf,³⁵ Chan,³⁶ Lee.³⁷ Thuốc sử dụng trong mỗi nghiên cứu này cũng thay đổi. Cách thức phối hợp cũng khác nhau như sử dụng cisplatin liều hàng tuần như Chen và CS,⁵ Chan và CS³⁸ hoặc cisplatin liều cao mỗi 3 tuần như Al-Saraff, Wee, Lee, Lin, Kwong, Zhang..., hoặc phối hợp 2 thuốc với căn bản là cisplatin (Lin và cs). Các nghiên cứu cho thấy, lợi ích của hóa xạ trị đồng thời trên sống thêm và độc tính thay đổi rất nhiều theo phác đồ hóa trị. Theo một số tác giả Châu Á, do yếu tố thể chất hạn chế của người Á đông, nếu hóa-xạ trị đồng thời theo các phác đồ Âu-Mỹ thì tỷ lệ độc tính và nguy cơ tử vong cao. Do vậy, nghiên cứu thử sử dụng cisplatin liều thấp $30 - 40 \text{ mg}/\text{m}^2$ mỗi tuần nhằm đánh giá độc tính và đáp ứng. Các kết quả bước đầu cho thấy hóa-xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần có khả năng dung nạp tốt hơn và ít độc tính hơn.³⁹ Cho đến nay, việc xác lập phác đồ hóa trị tối ưu trong hóa - xạ trị đồng thời vẫn còn được nghiên cứu đánh giá. Tuy có sự khác biệt về phương thức phối hợp hóa-xạ trị,

nhưng các nghiên cứu đều cho kết luận hóa-xạ trị đồng thời cải thiện có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ, sống thêm không tái phát, sống thêm bệnh không tiến triển hơn hẳn so với xạ trị đơn thuần.^{40,41,42}

Hóa trị bổ trợ:

Từ kết quả nghiên cứu 0099 của Al-sarraf, lần đầu tiên báo cáo cho thấy hóa-xạ trị đồng thời có hóa trị bổ trợ bằng 03 chu kỳ cisplatin-5FU cho sống thêm tốt hơn so với hóa-xạ trị đồng thời không có HC bổ trợ. Tuy nhiên, hóa trị bổ trợ sau HXĐT có tỷ lệ NB tuân thủ không cao do độc tính của hóa chất trên chức năng tạo máu và gan thận lớn. Có đến 15% người bệnh trong các nghiên cứu này từ chối tiếp tục hoàn tất kế hoạch điều trị do các độc tính cấp của hóa hoặc xạ trị. Tác giả Baujat phân tích gộp thực hiện vào năm 2006, tổng hợp trên 1.753 người bệnh từ 8 công trình nghiên cứu khác nhau đã thấy có nhiều lợi ích có ý nghĩa của hóa trị bổ trợ.⁴³

Hóa trị triệu chứng:

Chỉ định của hóa trị triệu chứng là UTVH tái phát hoặc di căn xa. Sống thêm của các người bệnh di căn thay đổi tùy theo vị trí di căn và thời gian từ lúc kết thúc điều trị đến lúc di căn. Trong các thử nghiệm lâm sàng đánh giá vai trò của hóa trị, không có nghiên cứu ngẫu nhiên nào so sánh giữa nhóm có hóa trị và nhóm chỉ chăm sóc nâng đỡ đơn thuần, do vậy các dữ liệu hiện nay về vai trò của hóa trị đối với các UTVH tái phát hoặc di căn xa phần lớn là các nghiên cứu hồi cứu pha 2. Những năm 1990 một số nghiên cứu pha 2 sử dụng cisplatin cho các UTVH tái phát hoặc di căn xa cho thấy trung vị sống còn toàn bộ thay đổi từ 11-19 tháng, trung vị thời gian bệnh tiến triển từ 5-10 tháng. Không có nghiên cứu nào so sánh giữa các phác đồ hóa trị khác nhau, do đó khó có thể đưa ra kết luận đầu là phác đồ chuẩn. Lựa chọn thuốc chủ yếu dựa vào các yếu tố như PS, bệnh đi kèm, kinh nghiệm... Tuy nhiên các phác đồ dựa trên cisplatin có phối hợp 5-FU, taxanes, hoặc gemcitabine là những phác đồ phổ biến tại các nước Châu Á.³

1.4.3. Xạ trị

Tế bào UTVH rất nhạy cảm với bức xạ ion hóa; xạ trị là phương pháp điều trị chính cho bệnh ở các giai đoạn chưa di căn xa. Xạ trị đơn thuần là phương pháp triệt căn cho giai đoạn sớm T1N0M0 và hóa xạ trị đồng thời kết hợp là phác đồ tiêu chuẩn điều trị UTVH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng.³ Các kỹ thuật xạ trị đã phát triển từ xạ trị 2D tới 3D-CRT và sau đó là IMRT. Năm 2021, Hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO khuyến cáo bằng chứng cao, IMRT nên được sử dụng để điều trị tất cả người bệnh UTVH giai đoạn chưa di căn xa. Nếu không có IMRT, người bệnh nên được chuyển tới các trung tâm có IMRT bất cứ khi nào có thể.³

Kỹ thuật xạ trị 3D theo hình dạng khối u (3D-CRT): Hệ thống lập kế hoạch theo 3D là một tiến bộ trong tính toán phân bố tối ưu liều lượng. Kỹ thuật 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 dễ dàng tạo ra hình dạng trường chiếu phức tạp. Kỹ thuật 3D cho biết các thông tin rõ ràng về tổng liều điều trị, liều lượng tại các thể tích chỉ định, tổ chức nguy cấp như: thần kinh thị giác, thân não, tuỷ sống hay các thụ thể dương... Tác giả Fang FM và cs (2007)⁴⁴ đã so sánh kết quả điều trị ung thư vòm họng bằng xạ trị 2D-RT và xạ trị 3D-CRT tại Bệnh viện Chang Gung Đài Loan, các tác giả rút ra nhận xét xạ trị 3D-CRT làm tăng chất lượng cuộc sống cho người bệnh sau điều trị.

Kỹ thuật xạ trị IMRT: Vào những năm 1990, kỹ thuật IMRT ra đời, đây là kỹ thuật xạ trị 3D nâng cao. Kỹ thuật mới này đã thực sự mang lại sự thay đổi mạnh mẽ về mô hình lập kế hoạch điều trị. Sự khác nhau của độ sâu từ mặt da đến u hay từ mặt da đến nguồn phóng xạ dẫn đến sự không đồng đều về liều lượng phóng xạ. Với kỹ thuật cũ, các bác sĩ điều trị sẽ lựa chọn một số trường chiếu và máy tính để tính toán liều lượng vào từng thể tích cụ thể, bác sĩ sẽ chọn các đường

phân bố đó và quyết định chọn kỹ thuật điều trị và nếu cần có thể thay đổi lại liều lượng. Nhưng với kỹ thuật IMRT, người lập kế hoạch sẽ đưa ra một sự phân bố cụ thể vào từng mô đích và máy tính sẽ tạo ra các trường chiếu, trọng số chùm tia và bản đồ đồng liều chi tiết theo 3D. Kỹ thuật này gọi là lập kế hoạch nghịch đảo.⁴⁵ Năm 1996, kỹ thuật IMRT 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 và nhanh chóng được sử dụng rộng rãi trên máy gia tốc thẳng hiện đại.

Để làm được kỹ thuật này phải dựa trên 3 yếu tố:

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

Chương trình máy tính 3D lập kế hoạch điều trị được sử dụng cho hai kỹ thuật đầu. Còn kỹ thuật lập kế hoạch nghịch đảo được sử dụng cho yếu tố kỹ thuật thứ 3. Kỹ thuật IMRT có khả năng tạo ra sự chênh lệch về liều lượng ngay trên một trường chiếu để tạo ra sự phân bố liều lượng theo hình thái khối u và giảm thiểu liều lượng đối với tổ chức lành liền kề. Vì vậy, xạ trị kỹ thuật IMRT có thể cải thiện kiểm soát khối u, đồng thời giảm độc tính lên mô lành. IMRT không cần sử dụng bất kỳ thiết bị ngoại vi định dạng nào khác ngoài bộ chuẩn trực đa lá MLC. Toàn bộ kế hoạch xạ trị có thể 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. Năm 2010, Ủy ban quốc tế về đo lường và đơn vị bức xạ (ICRU Report 83) phân loại IMRT thành 7 phương pháp. 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. IMRT 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).⁴⁵

IMRT 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 độc tính 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.

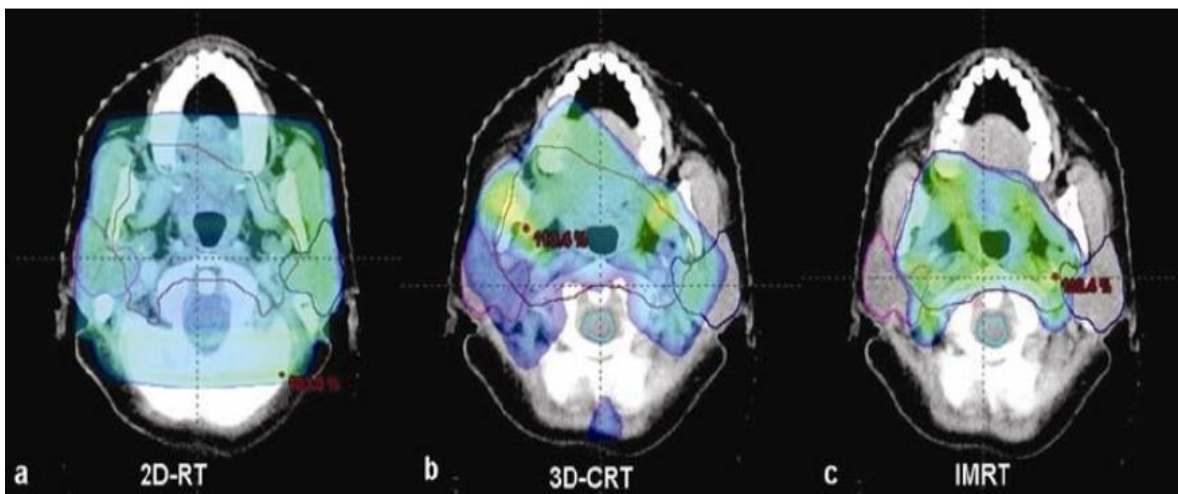
Bảng 1.2: So sánh điều trị 3D-CRT và IMRT

| Kỹ thuật 3D-CRT | Kỹ thuật IMRT |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Không cần định nghĩa khối lượng và cơ quan có nguy cơ • Lập kế hoạch trước • QA ít nghiêm ngặt hơn • Ít tốn kém • Ít thời gian hơn • Giải pháp chính xác • Giảm liều mô bình thường • Không điều chế cường độ liều • Liều thống nhất • Không tăng liều • Phân phối liều tương tự | <ul style="list-style-type: none"> • Mục tiêu và thể tích các cơ quan có nguy cơ phải được quy định • Lập kế hoạch nghịch đảo • QA chính xác hơn • Đắt hơn • Mất nhiều thời gian hơn • Giải pháp gần đúng • Giảm liều mô bình thường hơn • Cường độ liều có thể được điều chỉnh trong mục tiêu • Liều cao từng vùng • Tăng liều thêm • Phân phối liều kỹ thuật số |

Xạ trị IMRT bệnh ung thư vòm mũi họng: Ung thư biểu mô vòm mũi họng rất nhạy cảm với bức xạ ion hóa nên 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 đồng thời là phác đồ tiêu chuẩn điều trị UTVH giai đoạn tiến triển.^{3,12} Qua thời gian, các kỹ thuật xạ trị không ngừng cải tiến và phát triển, từ xạ trị 2D-RT tới 3D-CRT tới IMRT. Lợi ích làm giảm độc tính muộn của kỹ thuật IMRT như hoại tử thùy thái dương, khô miệng, khít hàm, nuốt khó... đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu tổng hợp.^{8,46,9} Kết quả của thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên 616 người bệnh UTVH giai đoạn I-IVB chỉ ra IMRT cải thiện sống thêm không tái phát, đặc biệt ở giai đoạn tiến triển, với tỷ lệ độc tính thấp so với xạ trị 2D-RT.⁴⁶ Au và cộng sự nghiên cứu trên 3.328 người bệnh UTVH với thời gian theo dõi 80 tháng, cho thấy tỷ lệ liệt dây thần kinh sọ não, giảm thính lực nặng, nuốt khó cần nuôi dưỡng qua sonde dạ dày và hoại tử thùy thái dương lần lượt là 5,1%, 7,1%, 3% và 0,9%, kết quả này giảm đáng kể so với xạ trị 2D-RT. IMRT giúp tăng kiểm soát tại chỗ-tại vùng và sống thêm theo phân tích của Peng và CS.⁴⁶ Một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng và một số phân tích tổng hợp cũng chỉ ra rằng xạ trị IMRT góp phần làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ-tại vùng 5 năm xuống còn 7,4% ở các người bệnh UTVH mới được chẩn đoán và chưa di căn xa.^{47,46,9,48} Zhang và CS phân tích trên 3570 người bệnh UTVH thấy kỹ thuật xạ trị IMRT có 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) so với xạ trị 2D-RT hoặc 3D-CRT, đồng thời giảm đáng kể các độc tính muộn.⁴⁸

Tại Việt Nam, kỹ thuật IMRT sử dụng hệ thống các ngàm chuyển động độc lập (Jaw-Only) đã được áp dụng tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện K từ năm 2008, tuy nhiên khi triển khai kỹ thuật này phải mất rất nhiều thời

gian, để có thể điều trị cho 1 NB/phân liều, máy xạ phải hoạt động liên tục 3-4 giờ, do vậy chỉ áp dụng điều trị trên số lượng nhỏ NB. Từ 2015, tại Bệnh viện K, IMRT sử dụng bộ chuẩn trực đa lá MLC đã được áp dụng thường quy trong điều trị UTVH và bước đầu cho kết quả đáng khích lệ. Hiện nay, hầu hết các cơ sở điều trị ung thư trong nước đã triển khai kỹ thuật IMRT một cách thường quy. Một số nghiên cứu đã báo cáo kết quả bước đầu xạ trị điều biến liều trong ung thư vòm mũi họng cho kết quả khả quan.^{10,49}



Hình 1.11: So sánh sự phân bố liều xạ kỹ thuật 2D-CRT; 3D-CRT và IMRT⁵⁰

1.4.4. Liệu pháp nhắm trúng đích

Các nghiên cứu sinh học phân tử cho thấy có tới 94% người bệnh UTVH có biểu hiện quá mức EGFR. Sự gia tăng biểu hiện này liên quan tới tiên lượng xấu về sống thêm không bệnh cũng như toàn bộ. Trong thực nghiệm, Cetuximab- một kháng thể đơn dòng chứng tỏ hiệu quả cao trong tiêu diệt các tế bào UTVH và đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng như là một phương pháp hỗ trợ sau xạ trị. Cetuximab thường được dùng với liều 400mg/m² da cơ thể ở liều đầu tiên, sau đó duy trì với liều 250mg/m² da cơ thể mỗi tuần. Cetuximab ít khi được dùng riêng lẻ mà thường phối hợp với cisplatin hoặc carboplatin AUC-5 ngày 1, lập lại mỗi 21 ngày, trong 8 chu kỳ. Tuy nhiên lợi ích sống còn cần phải được đánh giá thêm.⁵¹

1.5. Một số nghiên cứu HXĐT với cisplatin liều thấp hàng tuần

UTVH giai đoạn tiến triển tại chỗ chiếm tỷ lệ khá cao trong thực tiễn lâm sàng. Xạ trị đơn thuần có hiệu quả kém đối với giai đoạn này. Một số thử nghiệm lâm sàng với các hình thức phối hợp điều trị đang được áp dụng trong điều trị UTVH giai đoạn tiến triển: hóa chất tân bổ trợ kết hợp xạ trị, hóa xạ trị đồng thời, hóa chất bổ trợ sau xạ trị, hóa xạ trị đồng thời kết hợp với hóa chất bổ trợ. Các nghiên cứu đều đưa ra kết luận việc điều trị kết hợp hóa xạ trị đồng thời đem lại hiệu quả cao.

Hóa trị đồng thời trong thời gian xạ trị với mục đích làm tăng nhạy cảm của tế bào ung thư với xạ trị vừa có tác dụng tiêu diệt các tế bào ung thư tại thời điểm ban đầu, làm tăng tổn thương bức xạ; ức chế sửa chữa DNA; đồng bộ hóa chu trình tế bào; tăng độc tính tế bào chống lại các tế bào thiếu oxy, ức chế con đường thuận lợi và hủy bỏ quá trình tái tạo tế bào khối u nhanh chóng. Hóa chất bổ trợ sau HXĐT đồng thời với mục tiêu làm giảm nguy cơ di căn xa trên người bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ. Năm 2021 ASCO và CSCO³ khuyến cáo hóa xạ trị đồng thời UTVH với cisplatin liều 40 mg/m² da cơ thể hàng tuần trong 7 tuần, hoặc 80- 100 mg/m² da cơ thể mỗi 3 tuần, nếu người bệnh không chống chỉ định với cisplatin.

Wee và CS (2005) đưa ra kết quả thời gian sống thêm không bệnh (STKB) 2 năm ở nhóm điều trị xạ trị đơn thuần (XTĐT) và nhóm điều trị phối hợp tương ứng là 62% và 76% (p=0,1), tỷ lệ sống thêm toàn bộ (STTB) 2 năm tương ứng là 77% và 85%, phác đồ này cho thấy có lợi ích giảm di căn xa và tăng thời gian STTB.⁵² Chen và CS đưa ra kết quả HXĐT so với XTĐT là 61% hoàn thành tất cả các đợt hóa trị đồng thời và hóa trị bổ trợ. Với thời gian theo dõi trung bình là 29 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ, tỷ lệ STKB, tỷ lệ sống thêm không di căn (STKDC), và tỷ lệ sống thêm không tiến triển (STKTT) của hóa xạ đồng thời so với XTĐT là: 89,8%, so với

79,7% ($p = 0,003$) cho STTB, 84,6%, so với 72,5% ($p = 0,001$) cho STKB, 86,5%, so với 78,7% ($p = 0,024$) cho STKTTB và 98,0% so với 91,9% ($p = 0,007$) cho STKTT, tương ứng, các tỷ lệ này đều khác biệt có ý nghĩa thống kê.⁵³ Các nhóm nghiên cứu Đài Loan đã chọn kết hợp HXĐT với CF. Hóa trị gồm cisplatin 20 mg/m²/ngày và 5-FU 400 mg/m²/ngày, truyền 96-h trong 4 ngày vào tuần 1 và 5 của xạ trị, độc tính trong nhóm HXĐT là cao hơn so với nhóm XTĐT, nhưng ít hơn so với phác đồ mỗi 3 tuần. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không tiến triển 5 năm của nhóm XTĐT và HXĐT lần lượt 54,2%, 53,0% và 72,3% 71,6%.³⁴ Chen và CS nghiên cứu trên 316 người bệnh được phân ngẫu nhiên, với 158 người cho mỗi nhóm. Sau thời gian theo dõi trung bình là 70 tháng, tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 72% đối với nhóm HXĐT và 62% đối với nhóm XTĐT. Tỷ lệ sống thêm không bệnh cao hơn đáng kể trong nhóm HXĐT ($p = 0,020$). Hầu hết các độc tính muộn đều tương tự nhau (33% so với 26%; $p = 0,089$), ngoại trừ bệnh lý thần kinh sọ ($p = 0,042$), bệnh lý thần kinh ngoại vi ($p = 0,041$) và tổn thương tai ($p = 0,048$), trong đó đã tăng đáng kể trong nhóm HXĐT, không làm tăng hầu hết các độc tính muộn ngoài bệnh lý thần kinh sọ, bệnh lý thần kinh ngoại biên và tổn thương tai.⁵ Ohno và CS thực hiện nghiên cứu đa quốc gia cho kết quả là, với thời gian theo dõi trung bình là 52 tháng, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trong 3 năm, kiểm soát khối u tại chỗ, tỷ lệ sống sót không di căn xa và tỷ lệ sống sót chung lần lượt là 80%, 75%, 74% và 80%.⁵⁴

Tại Việt Nam: Lê Chính Đại (2001-2003) nghiên cứu trên 3 nhóm NB, trong đó có 128 NB được điều trị HXĐT đồng thời với cisplatin liều thấp 30mg/m² diện tích cơ thể. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 79,5%, các độc tính chấp nhận được.⁵⁵ Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) nghiên cứu trên 121 người bệnh UTVH giai đoạn III-IVb cho thấy, phối hợp hóa xạ trị đồng thời không làm tăng nguy cơ tử vong

do điều trị. Không tăng tỷ lệ các độc tính ngoài huyết học cấp giữa 2 nhóm. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chung ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần (75,2% so với 54,4%). Tỷ lệ di căn xa ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời thấp hơn nhóm xạ đơn thuần: 23,1% so với 28,9%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm hóa-xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ đơn thuần, kết quả lần lượt là: 80,6% so với 72,9%, và 76,2% so với 70,5%.⁵⁶ Trần Thị Kim Phượng (2018) nghiên cứu trên 62 người bệnh UTVH giai đoạn II, điều trị HXĐT bằng cisplatin hàng tuần và xạ trị 3D-CRT cho tỷ lệ đáp ứng chung là 93,5%, sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh 3 năm lần lượt là 88,7%, 86%.⁵⁷

HXĐT dùng kỹ thuật IMRT và cisplatin liều thấp hàng tuần: CJ Tao và CS⁵⁸ nghiên cứu trên 2 nhóm NB xạ trị kỹ thuật IMRT, kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm, sống sót không bệnh, sống sót không tái phát tại chỗ và tỷ lệ sống sót không di căn xa của nhóm dùng cisplatin hàng tuần là 78,9%, 71,0%, 92,6% và 80,1%. Meng và CS⁵⁹ nghiên cứu trên 2 nhóm gồm 241 NB được xạ trị IMRT, kết quả của nhóm HXĐT hàng tuần với theo dõi 5 năm thời gian sống thêm toàn bộ, không bệnh, không tái phát tại chỗ và thời gian sống không di căn là 85,6%, 85,6%, 94,4% và 88,9%. Qian Zhu và CS⁶⁰ nghiên cứu hồi cứu trên 3.799 người bệnh UTVH thấy nguy cơ di căn xa thấp hơn ở những người bệnh được điều trị bằng cisplatin đồng thời hàng tuần so với những người bệnh được điều trị bằng phác đồ ba tuần (HR 0,45; p = 0,028). Tuy nhiên, tỷ lệ sống sót không mắc bệnh, sống sót không tái phát tại chỗ và tỷ lệ sống sót chung là tương tự nhau. Nhóm hàng tuần cho thấy tỷ lệ viêm niêm mạc cấp độ 3-4, buồn nôn và nôn thấp hơn so với nhóm ba tuần.

1.6. Một số độc tính HXĐT trên lâm sàng

Độc tính của xạ trị được phân loại thành độc tính cấp tính và mạn. Độc tính cấp xảy ra trong quá trình điều trị, độc tính mạn do xạ trị gây ra được tính

từ sau khi HXĐT 3 tháng và có thể kéo dài suốt đời. Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với sự xuất hiện của các độc tính cấp tính và mạn sau khi điều trị HXĐT trong UTVH là liều xạ và tổng liều xạ được áp dụng và độ nhạy cảm của mô bị ảnh hưởng.⁶¹

1.6.1. Độc tính cấp

Tổn thương tuyến nước bọt: những thay đổi về số lượng và thành phần của nước bọt xảy ra ngay sau khi bắt đầu xạ trị cho thấy các tuyến này biểu hiện cả phản ứng cấp tính và phản ứng muộn. Những ảnh hưởng này là do chiếu xạ cả tuyến nước bọt chính (mang tai, dưới hàm, dưới lưỡi) và các tuyến nước bọt phụ nằm rải rác khắp đường tiêu hóa trên. Các bệnh kèm theo và hóa chất phối hợp có thể góp phần đáng kể vào nguy cơ khô miệng cấp tính và lâu dài.⁶²

Viêm niêm mạc là một độc tính nghiêm trọng thường gặp của xạ trị và hóa xạ trị đồng thời. Sự mất tế bào gốc do bức xạ gây ra ở lớp đáy cản trở việc thay thế các tế bào ở lớp niêm mạc bề mặt khi chúng bị mất đi do bong tróc sinh lý bình thường. Viêm niêm mạc thường rõ ràng trên lâm sàng trong tuần thứ hai hoặc thứ ba của quá trình xạ trị. Tỷ lệ mắc bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó phụ thuộc vào liều xạ trị, lịch phân liều và việc sử dụng hóa trị cảm ứng và/hoặc đồng thời.⁶³

Viêm da do xạ trị khá phổ biến trong quá trình xạ trị. Hình thái tổn thương bao gồm từ tăng sắc tố và bong tróc khô của các lớp biểu mô đến bong vảy ẩm và hoại tử da.⁶⁴

Vị giác và/hoặc khứu giác bị thay đổi có thể góp phần gây khó khăn về dinh dưỡng và giảm cân. Thường xuất hiện sau 2 tuần đầu tiên của quá trình điều trị. HXĐT đều có thể làm giảm vị giác do tác động của chúng lên các thụ thể trong biểu mô phủ của lưỡi và mũi. Trong một đánh giá tổng quan, thay

đôi vị giác của NB được điều trị chỉ bằng hóa trị, chỉ XT và HXĐT bị rối loạn vị giác lần lượt là 56%, 67% và 76%. Vị giác thường được cải thiện sau khi hoàn thành điều trị, sau một năm sẽ trở lại mức bình thường hoặc gần như bình thường.⁶⁵

Nôn và buồn nôn cũng là độc tính sớm ảnh hưởng không nhỏ đến việc thực hiện điều trị và tuân thủ của NB

1.6.2. Độc tính mạn

Xơ hóa, teo, tổn thương mạch máu, khít hàm, hoại tử xương hàm... được phân loại là độc mạn của điều trị.⁶¹ Độc tính mạn được tính từ ngày thứ 90 kể từ khi kết thúc xạ trị trở đi và có thể tồn tại suốt đời của NB gây ảnh hưởng không nhỏ đến sinh hoạt bình thường của người bệnh. Trong những năm gần đây, cùng với sự ra đời của các thiết bị hiện đại, các kỹ thuật xạ trị tiên tiến cũng phát triển theo, do đó qua các nghiên cứu lâm sàng và phân tích tổng hợp đều chỉ ra rằng các độc tính mạn của điều trị UTVH giảm đáng kể.^{9,48}

1.7. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

1.7.1. Giai đoạn bệnh

Trong các nghiên cứu, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là yếu tố xem xét quan trọng nhất. Giai đoạn chung đã được chứng minh là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất cho kết quả sống thêm toàn bộ cũng như các kết quả sống thêm khác.³ Các phân tích đa biến cũng chứng minh cho kết quả đơn biến trên. Trong những năm gần đây, việc điều trị phối hợp xạ trị với hóa chất (Concurrent Chemoradiotherapy) và điều trị IMRT là tiến bộ vượt bậc trong điều trị ung thư vòm họng, do đó việc phân loại giai đoạn bệnh cũng có những thay đổi đáng kể.

1.7.2. Thể tích khối u

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ tương quan giữa khối u và kết quả điều trị, thể tích u càng lớn thì đáp ứng điều trị càng kém, nguy cơ tái phát tại chỗ càng

cao.^{66,67} Ung thư vòm họng là một khối u ở vị trí dưới nền sọ, liên quan với nhiều tổ chức lân cận như Tai, Mũi, Họng, mắt ... với xu hướng lan rộng theo các mô mềm liền kề cũng như đáy sọ, xâm lấn nội sọ. Thể tích khối u của UTVH được tính toán qua CLVT và CHT.⁶⁸ Nghiên cứu tiên cứu đa trung tâm gồm 249 NB UTVH giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời sử dụng IMRT, chỉ ra thể tích khối u và hạch là yếu tố tiên lượng độc lập đối với kết quả điều trị nói chung.⁶⁶ Qin và cộng sự đã chỉ ra thể tích u nguyên phát là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ, trong khi đó giai đoạn T không phải là yếu tố tiên lượng độc lập vì phân chia giai đoạn T trong UTVH chỉ quan tâm đến vị trí và xâm lấn của khối u. Hiện tại, ngưỡng giá trị thể tích u nguyên phát tiên lượng cho các kết quả sống thêm rất khác nhau từ 33-55 cm³.⁶⁷

1.7.3. EBV huyết thanh

EBV-DNA xuất hiện trong huyết thanh của người bệnh ung thư vòm họng thể giải phẫu bệnh lý là ung thư biểu mô không sừng hóa không biệt hóa và đã chỉ ra đây là một yếu tố tiên lượng rất quan trọng.⁶⁹ UTVH đã được chứng minh là ung thư có liên quan đến (EBV) bởi một số chứng cứ:

- Sự có mặt của DNA, RNA, và protein của EBV ở hầu hết các tế bào ung thư của gần như tất cả các mẫu mô (u nguyên phát và các tổ chức di căn) thu được từ người bệnh UTVH.

- Tế bào ung thư được chứng minh là có nguồn gốc từ tế bào bị nhiễm EBV.

- Mức độ cao của Kháng thể protein EBV ở người bệnh UTVH mới phát hiện và ở những người khỏe mạnh mà UTVH được phát hiện sau này.

- EBV đã được phát hiện trong những tổn thương mũi họng (tiền xâm lấn) trước, bao gồm ung thư biểu mô tại chỗ và loạn sản.⁶⁹

Với những tiến bộ gần đây về sinh học phân tử, kỹ thuật PCR đã có thể phát hiện một lượng rất nhỏ các phân tử sinh học trong mẫu sinh học. ADN toàn hoàn không có tế bào có thể được phát hiện trong huyết tương và huyết thanh. Các nghiên cứu về đặc tính của DNA được tìm thấy trong huyết tương và huyết thanh của người bệnh ung thư đã gợi ý rằng phần lớn DNA toàn hoàn có nguồn gốc từ các tế bào khối u và biểu hiện những thay đổi liên quan đến khối u.⁶⁹

1.7.4. Gián đoạn điều trị

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc gián đoạn điều trị có ảnh hưởng không nhỏ đến kết quả sống thêm. Các tác giả đều cho rằng việc gián đoạn xạ trị làm cho tế bào ung thư có thể hồi phục. Kwong và CS (1997) đã nghiên cứu trên 796 NB, qua phân tích đa biến thấy rằng việc gián đoạn xạ trị >1 tuần là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến sống thêm có ý nghĩa thống kê.⁷⁰ Năm 2015 tác giả Li và CS cũng nghiên cứu trên 321 người bệnh UTVH được xạ trị điều biến liều, tuy không nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên những NB bị gián đoạn xạ trị nhưng tác giả cũng nhấn mạnh phần kết luận rằng không nên để gián đoạn xạ trị bởi bất cứ lý do nào.⁷¹ Tác giả Xu (2017) khi nghiên cứu 515 NB bị UTVH được xạ trị IMRT, Phân tích sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ trong 3 năm cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa người bệnh có gián đoạn xạ trị > 4 ngày và những người có gián đoạn xạ trị ≤ 4 ngày (72,1% so với 81,9%, p <0,05; 80,8% so với 87,9%, p<0,05). Gián đoạn xạ trị kéo dài hơn 4 ngày trong IMRT có thể ảnh hưởng đến kết quả sống thêm của người bệnh UTVH. Do vậy, nên hạn chế việc gián đoạn xạ trị do bất kỳ lý do nào.⁷²

1.7.5. Các yếu tố khác

Trong số tất cả các tiên lượng liên quan đến bệnh, giai đoạn UTVH, huyết thanh EBV, thể tích khối u, việc gián đoạn điều trị, cách thức điều trị... là những yếu tố tiên lượng đã được chứng minh. Kháng thể kháng EBV huyết thanh, các

dấu hiệu khối u huyết thanh khác, và các dấu ấn sinh học mô là các yếu tố tiên lượng cần được nghiên cứu thêm với số người bệnh được thiết kế tốt và lớn để xác nhận. Tuổi của người bệnh khi chẩn đoán cũng là một tiên lượng liên quan đến người bệnh đã được chứng minh và đáng tin cậy. Các dấu hiệu của giới tính, chủng tộc, giảm cân và thiếu máu lúc chẩn đoán hoặc trong quá trình xạ trị dự đoán tiên lượng sau khi điều trị có thể còn gây tranh cãi. Cuối cùng quan trọng nhất là việc điều trị là yếu tố tiên lượng quyết định cho UTVH. Tiến bộ trong kỹ thuật xạ trị như sử dụng IMRT, xạ áp sát và hóa trị kết hợp đã cải thiện đáng kể tiên lượng của người bệnh. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra với xạ trị dùng kỹ thuật hiện đại như IMRT, VMAT, xạ trị Proton, xạ trị hạt nặng... mang lại hiệu quả rất cao cho NB UT có chỉ định xạ trị do ứng dụng tính chất vật lý của nguồn bức xạ đó là nâng liều xạ tối đa vào các cơ quan đích, giảm thiểu liều xạ đến các tổ chức lành lân cận làm tăng đáp ứng điều trị, giảm các biến chứng do xạ trị gây ra.³

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là 68 NB được chẩn đoán UTVH giai đoạn IIB- III được xạ trị điều biến liều kết hợp hóa chất cisplatin liều thấp hàng tuần, có hoặc không có hóa chất hỗ trợ tại Bệnh viện K.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn NB

- NB đã được chẩn đoán xác định là UTVH giai đoạn bệnh IIB-III.
- NB được chẩn đoán mô bệnh học tại vòm và (hoặc) hạch cổ là UT biểu mô không sừng hóa tít không biệt hóa.
- Tuổi ≤ 75 .
- Chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 80 (Performance Status score).
- Chức năng gan, thận, tủy xương cho phép điều trị hóa chất: bạch cầu hạt $\geq 1,5$ G/L, hemoglobin ≥ 100 g/L, tiểu cầu ≥ 100 G/L, creatinine ≤ 133 $\mu\text{mol/L}$, SGOT/SGPT ≤ 80 u/L.
- Người bệnh chưa từng được điều trị hóa chất và tia xạ trước đó, không mắc phối hợp ung thư khác.
- Người bệnh được giải thích rõ liệu trình điều trị và tự nguyện chấp thuận, tuân thủ phác đồ điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh mắc 2 ung thư đồng thời.
- Phụ nữ mang thai.
- Đang mắc bệnh phối hợp ảnh hưởng đến thực hiện điều trị và theo dõi (suy thận nặng, suy gan, tim mạch nặng...).
- Người bệnh không theo dõi được sau điều trị. NB đủ tiêu chuẩn chọn nhưng từ chối hoặc bỏ điều trị, theo dõi vì lý do ngoài chuyên môn.

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: từ tháng 01/2017- tháng 4/2022
- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

2.2.2. Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu được tính theo công thức ước tính một tỷ lệ:

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

Theo y văn tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh 2 năm với cách xạ trị IMRT kết hợp hóa chất cisplatin với giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng là 87,5⁷³ Với độ tin cậy 95%, lực mẫu 80%.

- n: số lượng NB ước tính.
- p = 0,875.
- $\alpha = 0,05$ (Mức ý nghĩa thống kê, tương ứng với độ tin cậy 95%).
- Z: Giá trị thu được tra từ bảng Z với $\alpha = 0,05$ (Z=1.96).
- ε : Mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, lấy $\varepsilon = 0,10$
- Áp dụng công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu n=55 NB.
- Số lượng NB trong nghiên cứu là 68

2.2.3. Thực hiện các quy trình cần tuân thủ trong nghiên cứu

- Người bệnh nhập viện: Người bệnh được tuyển chọn được giải thích rõ về phác đồ điều trị, đồng ý điều trị và tham gia vào nghiên cứu.
- Khám và đánh giá bilan: Bác sĩ xạ trị, bác sĩ nội khoa Ung thư
- Lập kế hoạch điều trị và hướng dẫn NB thực hiện kế hoạch: Bác sĩ xạ trị, bác sĩ nội khoa, điều dưỡng, kỹ thuật viên.

- Tính liều xạ trị: Kỹ sư vật lý, bác sĩ xạ trị.
 - Thực hiện xạ trị cho NB: Kỹ thuật viên xạ trị.
 - Chỉ định và thực hiện truyền hóa chất cho NB: Bác sĩ, điều dưỡng nội khoa.
 - Hàng tuần, BS xạ trị, nội khoa khám lâm sàng, đánh giá các độc tính, xử trí nếu có.
 - Sau khi kết thúc HXĐT 1 tháng, BS xạ trị đánh giá lại toàn bộ, nếu bệnh đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT), NB được xuất viện. Nếu NB được chứng minh còn u hoặc hạch trên lâm sàng và/hoặc CHT/CLVT (ĐUMP), NB sẽ được chuyển khoa nội điều trị hóa chất hỗ trợ.
 - Nếu NB bị gián đoạn xạ trị quá 5 ngày trong thời gian xạ trị sẽ được tính bù liều xạ.
 - Sau khi kết thúc hóa trị hỗ trợ 1 tháng, NB sẽ được đánh giá lại.
 - + Nếu ĐUHT, NB được xuất viện. Khám lại sau mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo.
 - + Nếu còn u và/hoặc hạch, NB được xuất viện và khám lại sau 3 tháng.
- (1) Không còn dấu hiệu của u và hạch, theo dõi khám lại mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo. (2) Còn u và hạch, chuyển điều trị ngoại khoa xét phẫu thuật. (3) Nếu bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng, NB được chuyển điều trị nội khoa. (4) Nếu NB bị tái phát hoặc di căn, sẽ được điều trị theo tình trạng thực tế.
- + Trong quá trình theo dõi, nếu NB được phát hiện có tái phát hoặc di căn, NB sẽ được đánh giá cụ thể tùy vị trí và thời gian xuất hiện sẽ được chỉ định điều trị phù hợp với tính chất và mức độ của bệnh.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

- Hệ thống máy xạ trị gia tốc thẳng Varian SN 2239 (2014) và Electra SN 154256 (2018) với bộ chuẩn trực đa lá, có khả năng xạ trị điều biến liều. Phần mềm Eclipse version 10 và Monaco version 5.11.03 lập kế hoạch xạ trị điều biến liều.

- Máy chụp cộng hưởng từ, máy chụp cắt lớp vi tính 16-128 dãy, máy gamma camera SPECT và PET/CT.

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

- Hệ thống thiết bị cố định người bệnh đầy đủ.

- Các thiết bị kiểm chuẩn liều xạ trị.

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

Các máy xạ trị, máy chụp CLVT, máy chụp CHT, SPECT, PET/CT đều được kiểm tra chất lượng (QA) hàng tuần theo quy định, theo đúng quy trình của nhà sản xuất. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu đều là thuốc được sử dụng tại Bệnh viện K, đều được kiểm soát chặt chẽ về chất lượng và số lượng.

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Thu thập người bệnh nghiên cứu

Khám lâm sàng

NB được xếp loại giai đoạn bệnh theo AJCC 2010, chọn người bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB-III vào nghiên cứu: (T0-2N1M0; T3N0-1M0; T0-3N2M0)

Tất cả người bệnh được lựa chọn vào nghiên cứu đều được thăm khám, khai thác tiền sử, bệnh sử về các triệu chứng thường gặp.

- Triệu chứng cơ năng đầu tiên.

- Đau đầu: Đánh giá mức độ theo thang điểm của WHO từ 0-10 điểm

- Ngạt mũi: Chia làm hai mức độ: Tắc hoàn toàn và không hoàn toàn.

- Ù tai, nghe kém: chia làm hai mức độ: Điếc hoàn toàn và giảm thính lực.

- Chảy máu mũi các mức độ: nặng có thiếu máu, nhẹ không thiếu máu.

- Triệu chứng thần kinh: lác mắt, nhìn đôi, sụp mí, tê bì da mặt.

- Khám toàn thân: đánh giá theo chỉ số Kanofsky (phụ lục 1), đo cân nặng, chiều cao.

- Khám tại chỗ: Khám tai mũi họng để đánh giá tổn thương tại vòm và mức độ xâm lấn của khối u. Khám hạch để xác định vị trí kích thước và số lượng.

Khám cận lâm sàng

- Xét nghiệm máu: kiểm tra số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, bạch cầu hạt.

- Sinh hóa máu: Đánh giá chức năng gan thận: SGOT; SGPT; ure; creatinin.

- Xét nghiệm định lượng DNA-EBV huyết tương (bằng phương pháp Realtime-PCR), lượng DNA-EBV (huyết tương) ≥ 100 copies/ml là XN dương tính.⁷⁴

- Chẩn đoán hình ảnh và chức năng.

+ Chụp XQ phổi hoặc CLVT lồng ngực: đánh giá tổn thương ở phổi, trung thất.

+ Chụp cắt lớp vi tính và/hoặc cộng hưởng từ vùng đầu cổ: đánh giá tổn thương và xâm lấn của u, hạch.

+ Chụp FDG PET-CT để xác định chính xác sự xâm lấn của u và hạch, đo thể tích u, đánh giá di căn, và phối hợp với hình ảnh CHT/CLVT để tính liều xạ trị.

- Chẩn đoán tế bào đối với hạch.

- Sinh thiết u, hạch để chẩn đoán mô bệnh học.

- Siêu âm ổ bụng để đánh giá tổn thương gan, ổ bụng. Siêu âm vùng cổ để đánh giá di căn hạch. Siêu âm tim để đánh giá chức năng của tim.

- Nội soi tai mũi họng để đánh giá đại thể u.

- Khám chuyên khoa Răng Hàm Mặt để điều trị bệnh mạn tính của lợi hàm.

* Người bệnh được giải thích về phương pháp và quy trình điều trị, ký cam kết điều trị và tham gia vào nghiên cứu.

2.2.5.2. Điều trị

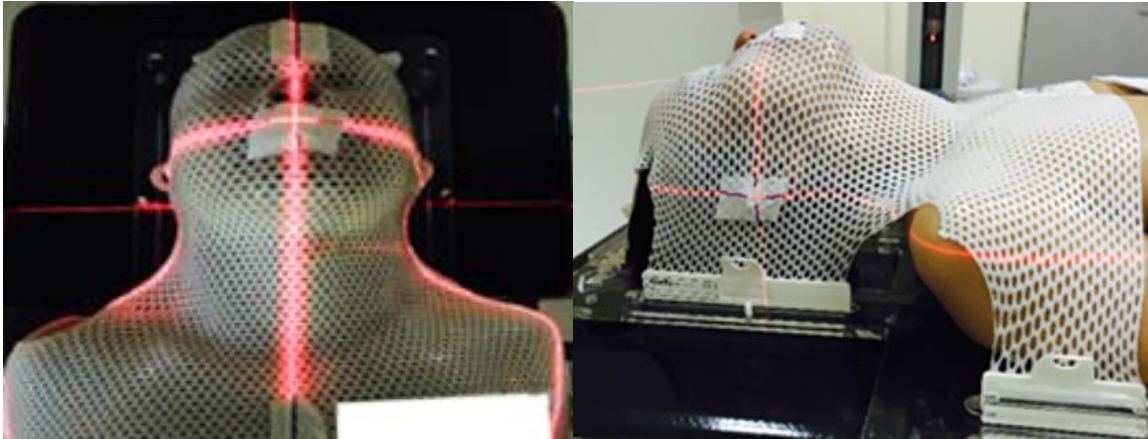


Người bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được điều trị bằng phác đồ: hóa-xạ trị đồng thời bằng cisplatin liều thấp mỗi tuần 40mg/m² diện tích cơ thể vào ngày 1 của tuần xạ trị, kết hợp với xạ trị kỹ thuật IMRT, NB được hóa trị hỗ trợ nếu được chứng minh còn u hoặc hạch trên lâm sàng và/hoặc trên hình ảnh CHT/CLVT. NB được điều trị theo thực tế nếu có tiến triển, tái phát, di căn.

Kỹ thuật xạ trị

Thực hiện kỹ thuật điều trị IMRT với các thiết bị sau:

- Máy gia tốc VARIAN, ELECTA chuẩn MLC (multi leaf collimator).
- Hệ thống tính liều Eclipse và Monaco.
- Đầy đủ thiết bị QA.
- Trang thiết bị hình ảnh phục vụ lập kế hoạch điều trị: cắt lớp mô phỏng (CT SIM) 16 dãy có cảm quang tĩnh mạch.
- Thiết bị cố định người bệnh bằng mặt nạ nhiệt dẻo có tối thiểu 5 điểm cố định đầu và vai.



Hình 2.1. Cố định người bệnh

Quy trình triển khai điều trị IMRT

Quy trình triển khai thực hiện IMRT bao gồm các bước theo RTOG 0225:⁷³

- Cố định tư thế NB: NB bỏ răng giả tháo lắp có kim loại (nếu có) và làm mất nạ 5 điểm cố định ở tư thế nằm ngửa, hai tai xuôi thẳng theo thân người, đầu ngửa hướng thân máy, tia laser hướng dẫn định vị đảm bảo tư thế. Đánh dấu chì vào tâm tham khảo theo chỉ định.

- Chụp cắt lớp mô phỏng: chụp với thuốc cản quang tĩnh mạch để các thể tích khối u được phân định rõ. Các lớp cắt theo tư thế Axial với khoảng cách các lớp cắt là 2-3mm, lấy từ đỉnh sọ đến dưới xương đòn 2cm. Truyền hình ảnh chụp CLVT mô phỏng về hệ thống lập kế hoạch xạ trị. Kết hợp các hình ảnh giải phẫu đã được chuẩn bị theo 3D-CRT gồm CHT sọ não, PET-CT để thuận lợi cho việc xác định và vẽ các thể tích.

- Vẽ các thể tích điều trị bao gồm:

GTV70: U nguyên phát và hạch di căn được xác định trên hình ảnh CHT lồng ghép với CLVT mô phỏng. Kết hợp với hình ảnh PET/CT.

PTV70: GTV70 + 3-5mm, phụ thuộc mức độ sai số đặt người bệnh.

Vùng quanh thân não và tủy sống: $PTV70 = CTV70 + 1mm$

CTV60: Bao gồm GTV 70 và bao các cấu trúc có nguy cơ cao tại chỗ: khẩu cái mềm, phần nền xương chẩm, 1/3 sau khang mũi, 1/3 sau xoang hàm, hố bướm, nền sọ, 1/3 dưới của xoang bướm và hạch bạch huyết nhóm II, III và VA.

PTV60= CTV60 + 3-5mm, phụ thuộc mức độ sai số. Quanh các cơ quan quan trọng như tủy sống, thân não, giao thoa thị giác chỉ giới hạn biên 1mm.

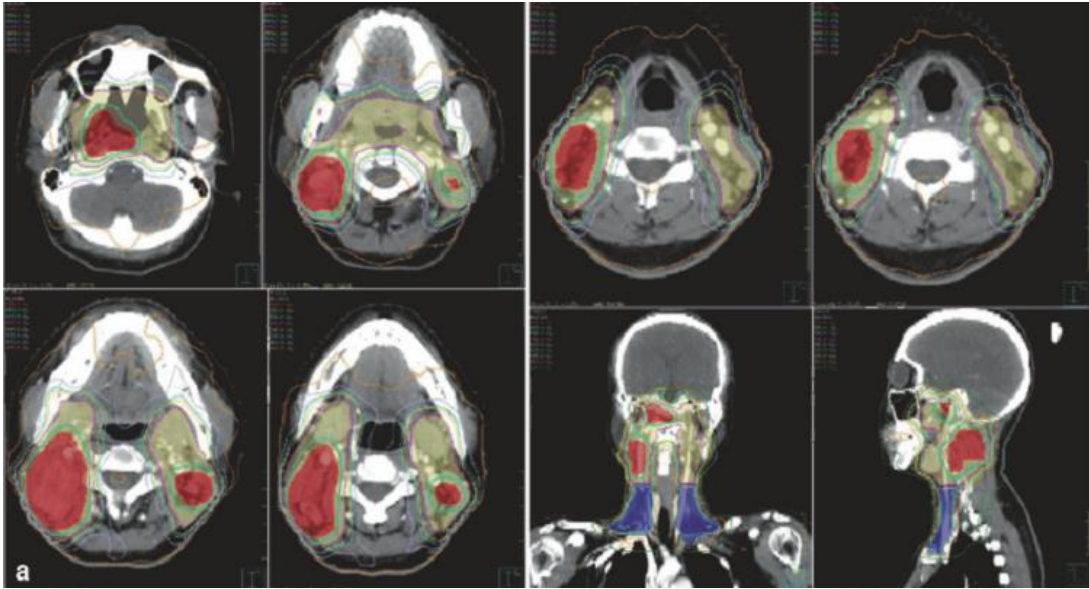
CTV54: bao gồm hạch nhóm I, IV và VB (nếu N0 thì không cần lấy hạch nhóm I).

PTV54: bao gồm các thể tích CTV54 và biên độ 1-2mm hoặc cách 1 nhóm hạch cổ của CTV60.

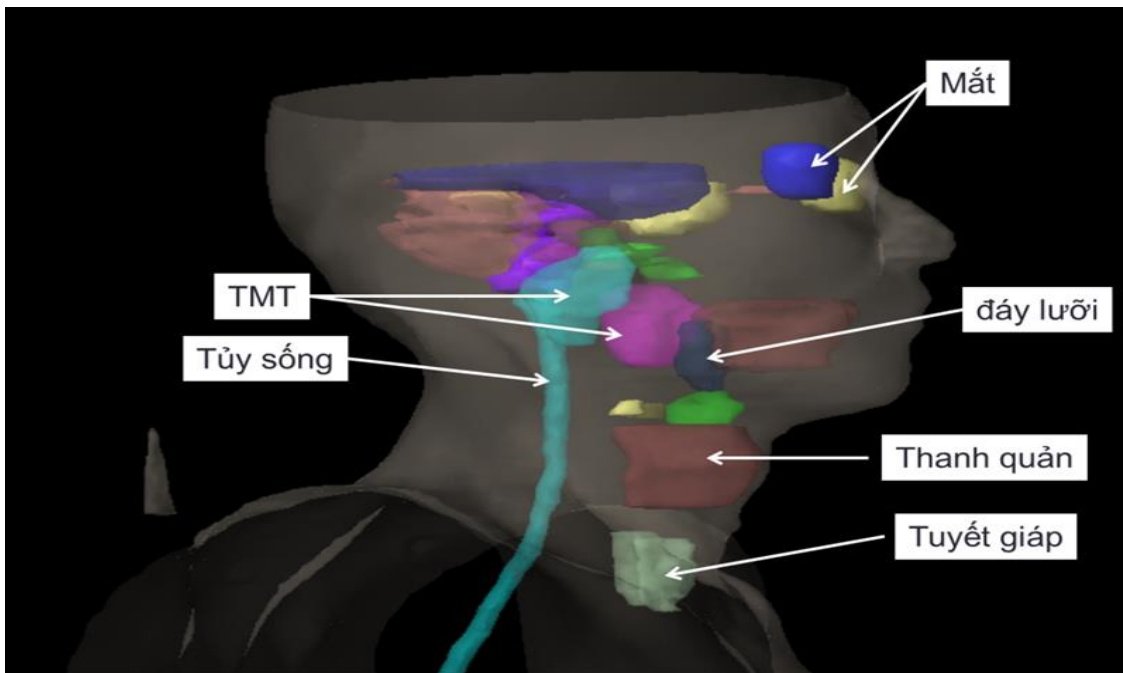
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chấp nhận kế hoạch điều trị

| | |
|-----------------------|--|
| PTV70, PTV60 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 |
| PTV60 | Không có điểm nào của PTV60 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 |

- Vẽ thể tích các cơ quan nguy cấp: não (2 thùy thái dương), nhãn cầu, thủy tinh thể, tuyến nước bọt mang tai, dưới hàm, dưới lưỡi, thần kinh thị giác, giao thoa thị giác, tuyến yên, thân não, tủy sống, tai trong, khớp thái dương hàm, hàm dưới, thanh quản, thực quản, khoang miệng, tuyến giáp.



Hình 2.2. Các thể tích xạ trị theo GTV, CTV và PTV⁷³



Hình 2.3. Một số tổ chức liên kề vòm họng¹⁰

- Lập kế hoạch điều trị, tối ưu hóa liều xạ vào các vùng thể tích. Bác sĩ và kỹ sư vật lý sẽ cùng thảo luận, xem xét các tiêu chí về liều, phân bố liều và các tiêu chí khác nếu có.

Bảng 2.2. Liều xạ tối đa cho một số cơ quan liên kế vòm⁷⁵

| Tổ chức | Liều xạ tối đa | Thể tích nhận liều xạ tối đa |
|--|-----------------------|--|
| Thân não | 54 Gy | Không quá 1% nhận 60 Gy |
| Tủy sống | 45 Gy | Không quá 1% nhận 50 Gy |
| Thần kinh thị giác, giao thoa thị giác | 50 Gy | |
| Xương hàm dưới, khớp thái dương hàm | 70 Gy | Không quá 1cm ³ nhận quá 75Gy |
| Khoang miệng | < 40Gy | |
| Nhãn cầu | < 50Gy | |
| Thủy tinh thể | < 25 Gy | |
| Thanh môn | < 45Gy | |
| Hầu, thực quản | <45 Gy | |

Kiểm tra chất lượng cho kế hoạch xạ trị (QA):

- Kiểm tra các thông số kỹ thuật trực tiếp trên Phantom: các detector ion hóa được sử dụng để đo tại điểm có độ chênh lệch liều cao và thấp. Kiểm tra các thông số kỹ thuật (QA).

- Kiểm tra tư thế, vị trí người bệnh bằng EPID hoặc CONBEAM CT. Người bệnh được đặt đúng vị trí như lúc mô phỏng trên bàn điều trị, tiến hành dịch đúng theo tâm ban đầu. So sánh hình ảnh thực tế với hình ảnh DRR từ CLVT mô phỏng, nếu sai số dưới 3mm sẽ tiến hành điều trị. 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 người bệnh.

- Phát tia điều trị. Trong quá trình phát tia, kỹ thuật viên theo dõi các thông số điều trị qua hệ thống máy tính và theo dõi NB qua camera, giao tiếp bằng hệ thống intercom. Liều xạ cho GTV là 70 Gy chia làm 33 phân liều, 2,12 Gy/ngày, 5 ngày/tuần.

Hóa trị

Hóa trị trong thời gian xạ trị. (Áp dụng theo phác đồ điều trị của Chen 2008 và FNCA).^{39,53} Cisplatin 40 mg/m² ngày đầu tiên mỗi tuần, bắt đầu từ tuần 1 đến tuần 6 liên tiếp của xạ trị, tuần 7 xạ đơn thuần.

- Người bệnh được truyền dịch đầy đủ, tổng cộng >1500 ml dung dịch NaCl 9%.

- Chống nôn bằng các chất đối kháng thụ thể 5-HT3 và dexamethasone.

- Xạ trị tiến hành 2 - 2,5 giờ sau khi truyền Cisplatin.

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

- Sử dụng thuốc nâng bạch cầu nếu hạ bạch cầu độ 3-4.

- Tiêu chuẩn tạm ngưng hóa trị: Hóa trị sẽ tạm hoãn trong các trường hợp sau: Độc tính huyết học độ 3 trở lên: bạch cầu hạt <1,5G/L hay tiểu cầu <50.000/mm³, nồng độ huyết sắc tố <8T/L, Sốt > 38oC, PS ≥3 (KPS ≤70), Độc tính ngoài huyết học độ 3 (viêm da vùng xạ, viêm niêm mạc miệng...), Creatinine máu >2,0mg/dl

Sẽ hóa trị trở lại khi các độc tính huyết học và ngoài huyết học hồi phục về ≤ độ 2. Thời gian gián đoạn xạ trị sẽ được xạ bù liều.

Tiêu chuẩn ngưng phác đồ hóa - xạ trị đồng thời:

Bệnh tiến triển, di căn xa.

Gián đoạn xạ trị kéo dài quá 5 tuần do độc tính.

Người bệnh từ chối tiếp tục hóa trị.

Hóa trị bổ trợ: Áp dụng cho những NB còn hạch và/hoặc u trên lâm sàng hoặc trên phim chụp CLVT, CHT.

Được thực hiện sau khi xạ trị ngày cuối cùng 4 tuần.

+ Cisplatin 80mg/m² da cơ thể truyền tĩnh mạch ngày 1.

+ 5-Fluorouracil 1000mg/m² da cơ thể, truyền tĩnh mạch ngày 2-5.

- 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 (MgSO₄ 1,5g/10ml x 1 ống). Truyền tĩnh mạch lớn trong 2 giờ.

- Chống nôn, lợi tiểu trước truyền hóa chất: Furosemide 20mg x 1 ống tiêm tĩnh mạch; Dexamethasone 4mg x 2 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 1 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/m²/ngày pha vào dung dịch Natri clorua 0,9% truyền liên tục trong 96 giờ

- Người bệnh 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.

2.2.6. Các tiêu chí đánh giá

2.2.6.1. Tiêu chuẩn đánh giá

- Các triệu chứng cơ năng theo chỉ số Karnofsky (phụ lục 3).
- Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) (phụ lục 4).
- Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại CTCAE 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (phụ lục 5,6).
- Ước tính các tỷ lệ sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier.

2.2.6.2. Thời điểm đánh giá

Bảng 2.3. Tóm tắt về các thời điểm đánh giá và ghi nhận bệnh án mẫu

| | Trước HXĐT^a | HXĐT^b | HTBT^b | Sau ĐT^c | Theo Đối^d |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Khám lâm sàng, ghi BA mẫu | X | X | X | X | X |
| Khám răng, xương hàm | X | | | | X |
| Công thức máu | X | X | X | X | X |
| GOT/GPT, creatinine, ure | X | X | X | X | X |
| TSH, FT3, FT4 | X | | | | X |
| Khám CK Tim mạch | X | | | | |
| Siêu âm ổ bụng | X | | | X | X |
| XQ phổi | X | | | X | X |
| Nội soi TMH | X | X | | X | X |
| CHT/CLVT vùng đầu cổ | X | | | X | X |
| PET/CT | X | | | | |
| Xạ hình xương và CLVT ngực | X | | | | X |

- a. Các đánh giá hoàn thành trước khi hội chẩn và lập kế hoạch điều trị.
 - b. Các đánh giá hàng tuần.
 - c. Đánh giá ngay sau HXĐT, sau HXĐT 1 tháng (thời điểm trước hóa trị), 4 tháng (thời điểm sau hóa trị bổ trợ 1 tháng).
 - d. Đánh giá mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo.
- Người bệnh có thể được chỉ định thêm các xét nghiệm chuyên khoa phụ thuộc vào tình huống lâm sàng tại thời điểm thăm khám.

2.2.7. Các biến số, chỉ số đánh giá

2.2.7.1. Đặc điểm lâm sàng

- Mô tả một số đặc điểm như tuổi, giới, chỉ số toàn trạng và giai đoạn bệnh.
- Thời gian xuất hiện triệu chứng ban đầu.
- Các đặc điểm của u, hạch.
- Thử tích u nguyên phát và hạch di căn trên phim CLVT và CHT.
- Phân tích thử tích u nguyên phát và hạch di căn theo giai đoạn T, N và giai đoạn bệnh.

2.2.7.2. Đáp ứng điều trị

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/CLVT sọ não.

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh không thay đổi, bệnh tiến triển tại u nguyên phát và hạch.
- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh không thay đổi, bệnh tiến triển tại u nguyên phát.
- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh không thay đổi, bệnh tiến triển tại hạch.

2.2.7.3. Tỷ lệ sống thêm theo thời gian

- 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 toàn bộ là tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Người bệnh 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 đồng thời đầu tiên. Thời gian tới biến cố được tính từ ngày hóa xạ trị đồng thời đầu tiên tới ngày xảy ra biến cố hoặc ngày kết thúc nghiên cứu.

- Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng bao gồm:

+ Tỷ lệ sống thêm không bệnh.

+ Tỷ lệ sống thêm toàn bộ.

- Tỷ lệ sống thêm theo một số yếu tố: tuổi, giai đoạn u, hạch, gián đoạn điều trị, số chu kỳ HXĐT ... Phân tích giá trị tiên lượng của một số yếu tố đến kết quả sống thêm.

- Phân tích đa biến cho một số yếu tố.

2.2.7.4. Đánh giá độc tính cấp

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. Biến chứng xảy ra từ thời điểm bắt đầu điều trị đến khi kết thúc điều trị 90 ngày được tính là độc tính cấp, sau thời điểm đó là độc tính mạn.

- Triệu chứng toàn thân (PS): mệt mỏi, chán ăn, sụt cân.

- Trên lâm sàng: buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc, tuyến nước bọt, da, tuyến dưới da...

- Hệ tạo huyết: hồng cầu, bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu.

- Độc tính trên gan, thận: ure, creatinine máu, GOT, GPT.

2.2.7.5. Đánh giá độc tính muộn, tái phát và di căn

- Khám lại: sau mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu, các năm tiếp theo khám lại sau mỗi 6 tháng.

- Nội dung khám lại: Hỏi bệnh và đánh giá qua thăm khám lâm sàng: Xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận, chụp phổi, siêu âm hạch cổ, bụng, nội soi vòm họng, thanh quản, thực quản đánh giá chức năng nuốt, nghe, nhai, giọng nói. Chụp CHT, PET-CT, xạ hình xương khi có triệu chứng nghi ngờ tái phát, di căn.

- Các độc tính muộn đánh giá bao gồm: xơ hóa da, khô miệng, giảm thính lực, khít hàm và hoại tử xương hàm (phụ lục 4).

2.3. Thu thập và xử lý số liệu

- Thu thập số liệu trên mẫu bệnh án nghiên cứu. Ghi nhận toàn bộ thông tin về các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị, trong, sau điều trị và ghi nhận khi NB khám lại.

- Theo dõi 3 tháng/lần trong 2 năm đầu và 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp theo, kết quả thu thập được sẽ được ghi trong bệnh án nghiên cứu.

Thời gian sống thêm không bệnh, sống thêm toàn bộ, tỷ lệ tái phát và di căn xa được tính theo phương pháp Kaplan-Meier. So sánh các yếu tố ảnh hưởng bằng phép kiểm Log-rank với $p \leq 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Các tỷ lệ khác không phụ thuộc thời gian được tính bằng tỉ lệ thô, so sánh bằng phép kiểm Khi bình phương với $p \leq 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Các số liệu thu thập được mã hóa trên máy vi tính và được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.4. Sai số và không chế sai số thông tin

- Bỏ qua triệu chứng: Do vòm họng nằm ở vị trí đặc biệt, nơi giao nhau của hệ thống cơ quan Tai-mũi-họng nên các triệu chứng sớm dễ nhầm với bệnh khác. Giai đoạn đầu của UTVH, bệnh rất mù mờ làm NB không chú ý, quen dần với sự thay đổi nên khó xác định thời điểm xuất hiện triệu chứng đầu tiên. Do đó, phải khai thác kỹ thời điểm này để ghi nhận chính xác. Có thể xuất hiện nhiều triệu chứng trên một NB, nhưng đôi khi 1 triệu chứng nổi trội làm lu mờ các triệu chứng khác nên cần phải khám kỹ và khám nhiều lần để tránh bỏ qua triệu chứng.

- Chẩn đoán nhầm giai đoạn bệnh, đây là sai số hay gặp phải, do đôi khi các tổn thương lan rộng rất khó xác định vị trí xâm lấn của u và hạch nên phải

kết hợp lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và PET/CT, đặc biệt phải thông qua hội chẩn tiêu bản để có được chẩn đoán khách quan nhất.

- Các độc tính cấp trên lâm sàng phải được phát hiện kịp thời qua khám lâm sàng, đội ngũ kỹ thuật viên và điều dưỡng viên (trực tiếp thực hiện y lệnh trên NB hàng ngày) phải được tập huấn kỹ để phát hiện độc tính.

- Hạn chế tối đa việc gián đoạn điều trị vì lý do ngoài chuyên môn.

- Các thông số về liều xạ được truy xuất từ máy tính liều để tránh nhầm lẫn.

- Giám sát kỹ quy trình thực hiện điều trị hàng ngày.

- Thời gian kiểm tra lại sau điều trị, tuân thủ 3 năm đầu 3 tháng khám lại 1 lần, các năm tiếp theo 6 tháng KT lại 1 lần.

- Lấy số dư 5-10% số NB theo mẫu nghiên cứu để phòng NB bỏ điều trị, theo dõi.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

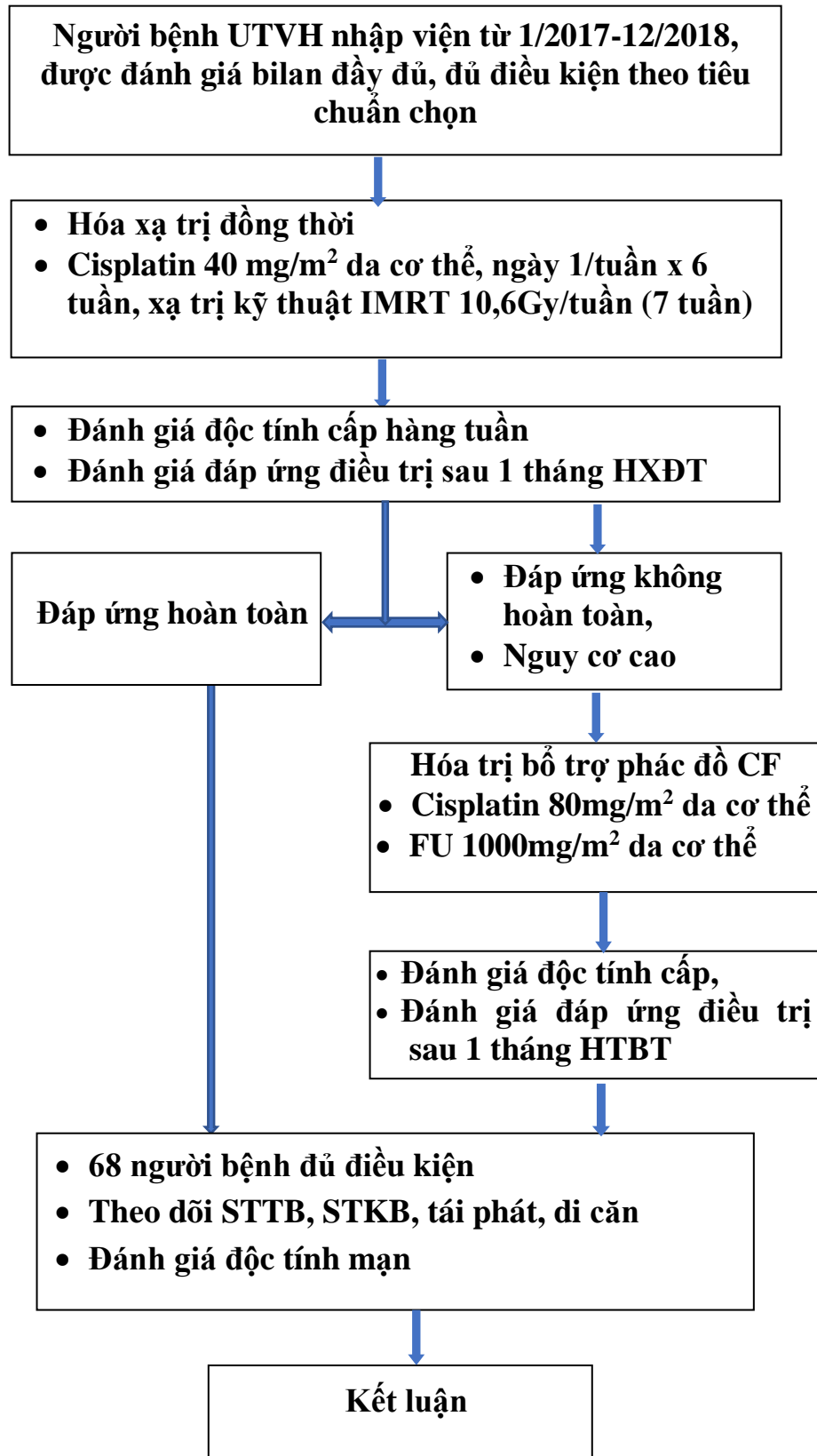
Xạ trị IMRT đã được áp dụng tại các quốc gia phát triển trên thế giới, là chỉ định phù hợp cho UTVH.

NB được giải thích kỹ và rõ ràng lợi ích và mục đích của nghiên cứu, đồng ý tham gia nghiên cứu, NB được theo dõi và xử trí kịp thời các tai biến, độc tính có thể xảy ra trong điều trị. Các NB bị tái phát và di căn sẽ được điều trị tùy theo tình trạng thực tế.

Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật cho người bệnh và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

Các quy trình thực hiện trong nghiên cứu đã được ban hành trong tài liệu “Hướng dẫn quy trình kỹ thuật khám bệnh, chữa bệnh” chuyên ngành ung thư năm 2013. Nghiên cứu này đã được sự đồng ý và phê duyệt của Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội ngày 6/1/2017, số chứng nhận 14/HĐĐĐĐHYHN.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm người bệnh nghiên cứu

Bảng 3.1. Tuổi và giới của nhóm người bệnh nghiên cứu

| | Số NB | Tỷ lệ (%) | Tuổi trung bình | p |
|-------------|-------|-----------|-----------------|-------|
| Giới | | | | |
| Nam | 42 | 61,8 | 49,4 ±12,6 | 0,385 |
| Nữ | 26 | 38,2 | 44,1± 13,5 | |
| Tuổi | | | | |
| <30 | 7 | 10,3 | 47,4 ± 13,1 | |
| 30-39 | 16 | 23,5 | | |
| 40-49 | 10 | 14,6 | | |
| 50-59 | 22 | 32,4 | | |
| 60-69 | 11 | 16,2 | | |
| ≥70 | 2 | 3 | | |

Nhận xét:

- Gồm 42 người bệnh nam (61,8%) và 26 người bệnh nữ (38,2%), tỷ lệ nam/nữ là 1,6.
- Độ tuổi trung bình là 47,4 ± 13,1, tuổi thấp nhất là 15 cao nhất là 71 tuổi.
- Nhóm tuổi từ 50-59 chiếm tỉ lệ cao nhất (27,9%).

Bảng 3.2. Lý do vào viện và triệu chứng lâm sàng

| | Số NB | Tỷ lệ (%) | p |
|-----------------------------|-------|-----------|------|
| Lý do VV | | | |
| Hạch cổ | 23 | 33,8 | 0,58 |
| Ngạt mũi | 15 | 22,1 | |
| Chảy máu mũi | 15 | 22,1 | |
| Đau đầu | 10 | 14,7 | |
| Ù tai | 5 | 7,4 | |
| Thời gian đến khám | | | |
| ≤ 1 tháng | 29 | 42,6 | 0,34 |
| > 1 - 3 tháng | 23 | 33,8 | |
| > 3 - 6 tháng | 14 | 20,6 | |
| > 6 - 12 tháng | 1 | 2,9 | |
| Triệu chứng lâm sàng | | | |
| Đau đầu | 26 | 38,2 | 0,65 |
| Ngạt mũi | 21 | 30,9 | |
| Ù tai | 28 | 41,2 | |
| Chảy máu mũi | 22 | 32,4 | |
| Hạch cổ | 34 | 50 | |
| Triệu chứng kết hợp | | | |
| Không hoặc có 1 triệu chứng | 29 | 43 | 0,46 |
| Có ≥ 2 triệu chứng | 39 | 57 | |

Nhân xét

- Các triệu chứng thường gặp và là lý do để người bệnh đến khám ở bệnh viện: nổi hạch cổ (33,8%), ngạt mũi (22,1%), chảy máu mũi (22,1%). Đau đầu (14,7%), chủ yếu là đau nửa đầu cùng bên với triệu chứng ù tai, ù tai đơn thuần chỉ gặp 7,4%.

- Đa số NB đến khám trong 6 tháng đầu từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên: 42,6% các NB đến viện khám trong vòng 1 tháng, 33,8% đến khám trong vòng 1 - 3 tháng. Còn lại 23,5% đến khám muộn, sau khi có triệu chứng kéo dài hơn 3 tháng.

- Có 2 NB không có triệu chứng, chỉ tình cờ đi khám và phát hiện bệnh.

- Số NB có ít nhất 2 triệu chứng chiếm 57%

- Có 43% số NB có 1 triệu chứng lâm sàng hoặc không có triệu chứng.

Bảng 3.3. Đặc điểm của u và hạch

| Đặc điểm | Số người bệnh | Tỷ lệ% | p |
|---------------------------------|----------------------|---------------|----------|
| Vị trí u trên nội soi | | | |
| Thành phải vòm họng | 19 | 27,9 | 0,154 |
| Thành trái vòm họng | 20 | 29,4 | |
| Nóc vòm | 16 | 23,5 | |
| Cửa mũi sau | 2 | 2,9 | |
| Lan xuống họng miệng | 1 | 1,5 | |
| Nhiều vị trí | 10 | 14,7 | |
| Tính chất u trên nội soi | | | |
| Thể sùi | 56 | 82,4 | 0,002 |
| Thể dưới niêm | 2 | 2,9 | |
| Thể hỗn hợp | 10 | 14,7 | |
| Vị trí hạch di căn | | | |
| Nhóm I | 2 | 2,9 | 0,006 |
| Nhóm II | 34 | 50 | |
| Nhóm III | 6 | 8,8 | |
| Nhóm V | 2 | 2,9 | |
| Nhóm sau hầu | 45 | 66,2 | |
| Số lượng hạch | | | |
| Không có hạch | 7 | 10,3 | |
| 1 hạch | 15 | 22,1 | |
| 2-3 hạch | 18 | 26,5 | |
| ≥ 3 hạch | 28 | 41,2 | |

Nhận xét:

- Tổn thương chủ yếu ở thành phải, thành trái và nóc vòm lần lượt là 27,9%, 29,4% và 23,5%, tổn thương tại cửa mũi sau chiếm 2,9%, tổn thương ung thư lan xuống họng miệng chỉ chiếm 1,5%, còn lại là tổn thương nhiều vị trí tại vòm họng chiếm đến 14,7%, $p=0,058$.

- Trong nhóm NC các khối u thường gặp nhất là u sùi 56/68 NB (82,4%), thể hỗn hợp có 10 NB chiếm 14,7%, thể dưới niêm 2/68 NB chiếm 2,9%. Không có NB nào có khối u thể loét, $p=0,002$.

- Hạch tại vị trí sau hầu chiếm nhiều nhất với 66,2%. Hạch nhóm 2 chiếm 50%, hạch nhóm III 8,8%, rất ít hạch nhóm I và nhóm V, $p=0,006$.

- Có 10,3% số NB không có hạch, 22,1% NB có 1 hạch, 26,5% số NB có từ 2-3 hạch, số NB có ≥ 3 hạch chiếm 41,2%.

Bảng 3.4. Phân bố giai đoạn bệnh

| Giai đoạn bệnh | Số người bệnh | Tỷ lệ % |
|----------------|---------------|---------|
| T1 | 18 | 26,4 |
| T2 | 25 | 36,8 |
| T3 | 25 | 36,8 |
| N0 | 7 | 10,3 |
| N1 | 39 | 57,3 |
| N2 | 22 | 32,4 |
| IIB | 28 | 41,1 |
| IIIA | 18 | 26,5 |
| IIIB | 22 | 32,4 |

Nhận xét

- Giai đoạn T1, T2, T3 lần lượt là: 26,5%, 36,8% và 36,8%.

- Giai đoạn hạch: 7 NB không có hạch chiếm 10,3%, 39 NB có hạch N1 chiếm 57,3%, 22 NB có hạch N2 chiếm 32,4%.

- Giai đoạn IIB, IIIA và IIIB lần lượt là 41,1%, 26,5% và 32,4%.

Bảng 3.5. Thể tích khối u và hạch cổ

| Thể tích | $X \pm SD$ (cm ³) | | Vmax(cm ³) | Vmin(cm ³) |
|-----------------------------|-------------------------------|---------|------------------------|------------------------|
| TT u theo CHT/CLVT | 11,08 ± 8,3 | p=0,047 | 42,1 | 1,6 |
| TT u theo PET-CT | 16,5 ± 5,4 | | 73,5 | 1,2 |
| SUVmax | 12,86 ± 6,2 | | 5 | 41 |
| Thể tích hạch theo CHT/CLVT | 5,1 ± 5,07 | p= 0,56 | 24,5 | 1,3 |
| Thể tích hạch theo PET/CT | 5,4 ± 5,3 | | 23,3 | 1,3 |
| SUVmax hạch | 11,5 ± 4,7 | | 25 | 3 |

Nhận xét:

- Thể tích trung bình của khối u trên CHT/CLVT là $11,1 \pm 8,3\text{cm}^3$, còn đo trên PET-CT thì thể tích là $16,5 \pm 5,4\text{cm}^3$ (p=0,047).

- Kích thước trung bình của hạch cổ tính theo CHT: $5,1 \pm 5,1\text{cm}^3$, Kích thước trung bình của hạch cổ tính theo PET: $5,4 \pm 5,3\text{cm}^3$. Không có sự khác biệt về thể tích chụp CHT/CLVT và chụp PET-CT đối với hạch cổ (p=0,56).

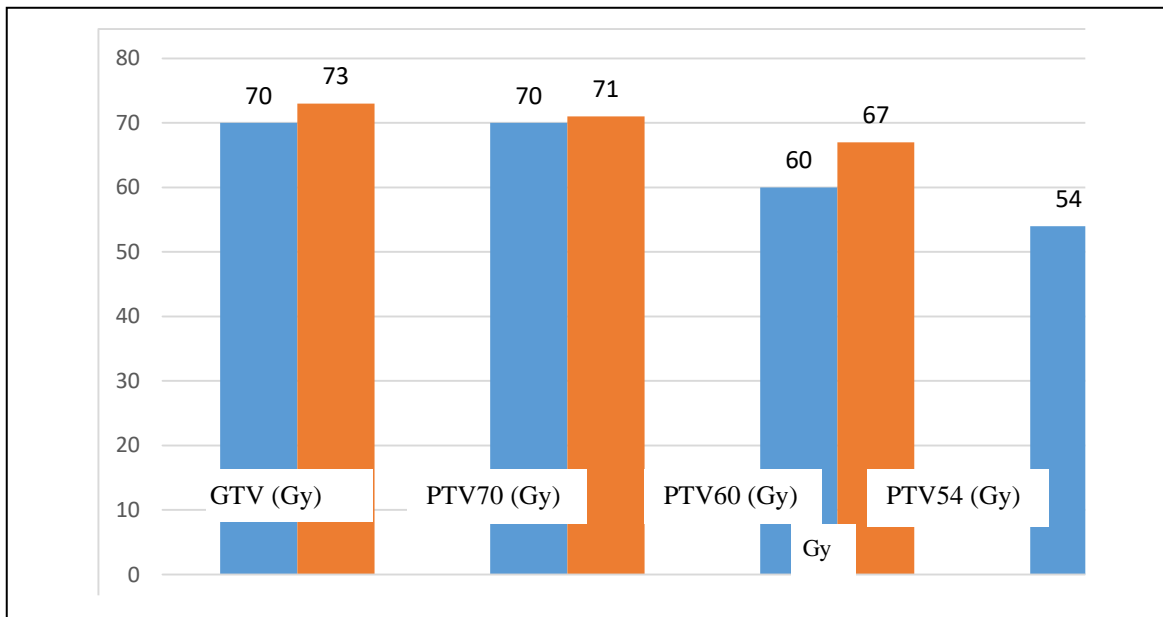
3.2. Kết quả điều trị**3.2.1. Thực hiện điều trị**

Bảng 3.6. Liều tại các thể tích xạ trị

| Thể tích xạ trị | Liều chỉ định (Gy) | $\bar{x} \pm SD$ (Gy) | Dmax (Gy) | Dmin (Gy) |
|-----------------|--------------------|-----------------------|-----------|-----------|
| GTV | 70 | 73,42 ± 8,6 | 76,15 | 69,51 |
| PTV70 | 70 | 71,36 ± 9,3 | 73,70 | 66,41 |
| PTV60 | 60 | 67,71 ± 10,3 | 73,83 | 57,95 |
| PTV54 | 54 | 58,09 ± 16,0 | 73,70 | 56,41 |

Nhận xét:

- Liều trung bình tại PTV70 là $71,36 \pm 9,3\text{Gy}$, tại PTV60 là $67,71 \pm 10,3$, tại PTV54 là $67,71 \pm 10,3\text{Gy}$.



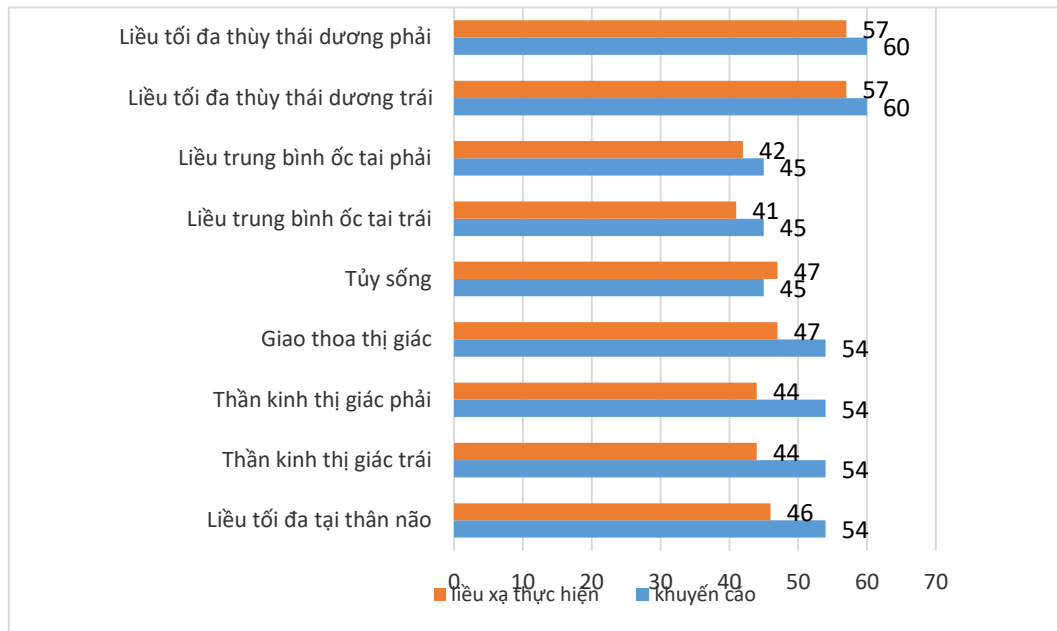
Biểu đồ 3.1. So sánh liều xạ chỉ định và liều xạ thực tế

Nhận xét:

- Các thể tích chỉ định xạ trị được thực hiện đều nhận được liều xạ cao hơn so với liều chỉ định.

Bảng 3.7. Liều xạ tại các tổ chức nguy cấp thuộc hệ thần kinh

| Tổ chức nguy cấp | Khuyến cáo | IMRT | | |
|----------------------------------|------------|------------|-------|------|
| | | X± SD | Dmax | Dmin |
| Liều tối đa tại thân não | 54 Gy | 46,10±6,4 | 50,4 | 10,1 |
| Thần kinh thị giác trái | 54 Gy | 44,27±12,3 | 54,7 | 24,8 |
| Thần kinh thị giác phải | 54 Gy | 44,00±11,3 | 54,9 | 26,8 |
| Giao thoa thị giác | 54 Gy | 47,44±12,2 | 60,7 | 25,8 |
| Tủy sống | 45 Gy | 47,57±11,3 | 52,9 | 36,8 |
| Liều trung bình tai trong trái | 45 Gy | 41,95±6,4 | 63,9 | 10,3 |
| Liều trung bình tai trong phải | 45 Gy | 42,36±3,2 | 56,3 | 33,1 |
| Liều tối đa thùy thái dương trái | 60 Gy | 57,58± 6,3 | 78,6 | 46,3 |
| Liều tối đa thùy thái dương phải | 60 Gy | 57,58±6,3 | 79,92 | 44,5 |



Biểu đồ 3.2. So sánh liều khuyến cáo và liều xạ thực tế tại các tổ chức nguy cấp thuộc hệ thần kinh

Nhận xét

- Đa số liều xạ tại các thể tích nguy cấp thuộc hệ thần kinh đều thấp hơn so với liều xạ khuyến cáo.

- Tại một số vị trí cơ quan liền kề, liều tối đa vượt quá liều khuyến cáo tuy nhiên thể tích bị vượt quá liều không lớn hơn giới hạn cho phép.

Bảng 3.8. Gián đoạn điều trị

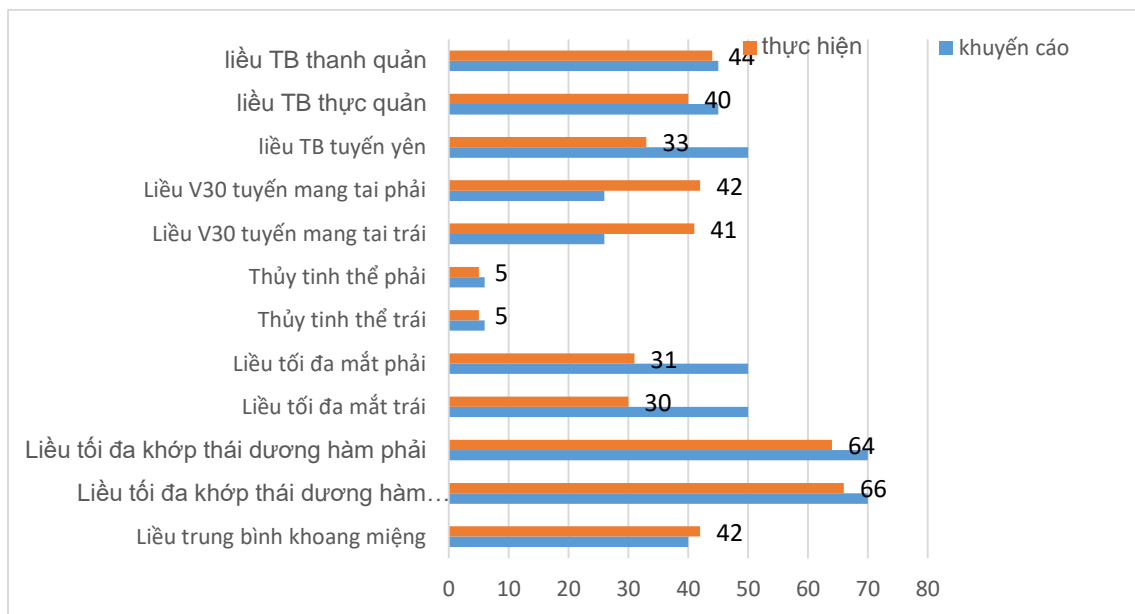
| Tuần gián đoạn | n | Tỷ lệ % |
|--------------------|----|---------|
| Không gián đoạn | 15 | 22.1 |
| Gián đoạn <1 tuần | 23 | 33.8 |
| Gián đoạn 1-3 tuần | 20 | 29.4 |
| Gián đoạn >3 tuần | 10 | 14.7 |
| Tổng | 68 | 100.0 |

Nhận xét:

- Gián đoạn >3 tuần, gián đoạn \leq 3 tuần và không gián đoạn là 14,7%, 63,2 và 22,1%.

Bảng 3.9. Liều xạ tại các tổ chức nguy cấp ngoài hệ thần kinh

| Tổ chức nguy cấp | Khuyến cáo (Gy) | $\bar{x} \pm SD$ | Dmax | Dmin |
|--------------------------------------|-----------------|------------------|-------|------|
| Liều trung bình khoang miệng | 40 Gy | 42,2 ± 5,9 | 75,7 | 25,0 |
| Liều tối đa khớp thái dương hàm trái | 70 Gy | 66,3 ± 79,3 | 77,9 | 50,9 |
| Liều tối đa khớp thái dương hàm phải | 70 Gy | 64,4 ± 7,1 | 77,3 | 43,5 |
| Liều tối đa mắt trái | 50 Gy | 30,4 ± 10,5 | 56,3 | 1,9 |
| Liều tối đa mắt phải | 50 Gy | 31,1 ± 7,7 | 46,5 | 3,8 |
| Thủy tinh thể trái | 6-8 Gy | 5,6 ± 2,2 | 7,1 | 1,3 |
| Thủy tinh thể phải | 6-8 Gy | 5,0 ± 1,6 | 6,3 | 1,34 |
| Liều V30 tuyến mang tai trái | 26 Gy | 41,9 ± 6,4 | 63,9 | 10,3 |
| Liều V30 tuyến mang tai phải | 26 Gy | 42,3 ± 3,2 | 56,3 | 33,1 |
| Liều tại tuyến yên | 50 Gy | 33,5 ± 8,2 | 74,18 | 24,6 |
| Liều tại thực quản | 45 Gy | 40,6 ± 7,2 | 48,6 | 12,3 |
| Liều tại thanh quản | 45 Gy | 44,3 ± 5,3 | 55,5 | 19,5 |

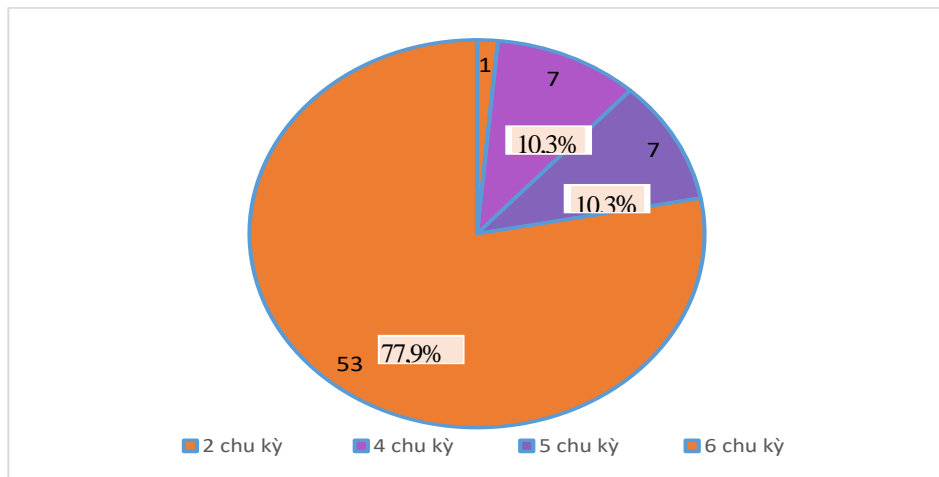


Biểu đồ 3.3. So sánh liều xạ thực tế tại các thể tích nguy cấp với liều khuyến cáo

Nhận xét

- Đa số liều xạ vào các cơ quan nguy cấp ngoài hệ thần kinh đều thấp hơn so với liều khuyến cáo.

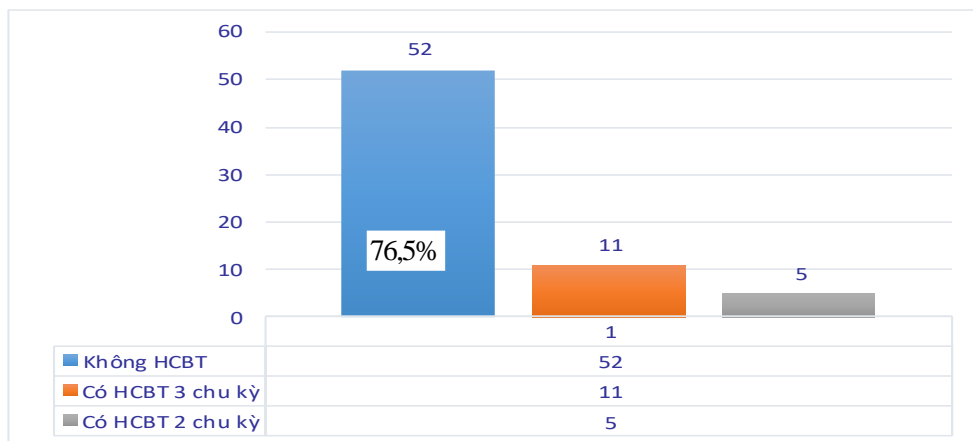
- Liều xạ vào khoang miệng cao hơn đáng kể so với liều khuyến cáo. liều V30 của tuyến mang tai cũng cao hơn liều khuyến cáo. tuy nhiên liều xạ toàn tuyến mang tai 2 bên cũng thấp hơn liều khuyến cáo.



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ người bệnh hoàn thành hóa xạ trị đồng thời

Nhận xét:

Thực hiện 6 CK HXĐT chiếm 77,9%, thực hiện 4 và 5 CK HXĐT đều có 10,3%. Thực hiện 2 chu kỳ HXĐT chỉ có 1 NB.



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ người bệnh hóa trị hỗ trợ

Nhận xét:

- Có 16 NB chiếm 23,5% tiếp tục có chỉ định hóa chất hỗ trợ, trong đó 3 CK hóa chất 11 NB và 5NB truyền 2 CK.

Bảng 3.10. Phân bố người bệnh theo chỉ số toàn trạng

| Thời điểm | Chỉ số toàn trạng theo thang điểm Karnofsky | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|--------|
| | 100 | 90 | 80 | <80 |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Trước ĐT | 8 (11,8) | 30 (44,1) | 30 (44,1) | 0 |
| Trong ĐT | 0 | 19 (27,9) | 47(69,1) | 2(2,9) |

Nhận xét:

- Trước điều trị, phần lớn các NB có chỉ số Karnofsky = 90đ và 80đ (88,2%), NB có chỉ số Karnofsky = 100 là 11,8%, không có NB nào Karnofsky < 80 điểm.

- Sau điều trị có sự thay đổi đáng kể về chỉ số PS, toàn bộ NB bị ảnh hưởng đến toàn trạng do tác dụng phụ của điều trị. Không có NB nào Karnofsky = 100 điểm, chiếm phần lớn ở chỉ số 80 điểm (69,1%), Karnofsky = 90 điểm (27,9%), có 2 NB chuyển Karnofsky < 80 điểm (2,9%).

Bảng 3.11. Lượng EBV trước và sau điều trị

| Lượng EBV(copies/ml) | | Số NB(%) |
|----------------------|------------------------|---------------|
| Trước điều trị | Âm tính (EBV < 100) | 15 (22,1) |
| | Dương tính (EBV ≥ 100) | 53(77,9) |
| Sau điều trị | Âm tính (EBV < 100) | 68 (100) |
| | Dương tính (EBV ≥ 100) | 0 |
| X ± SD | | 9995 ± 16,374 |

Nhận xét:

- Chỉ số EBV ≥ 100 copies DNA/ml (dương tính), chiếm 77,9% trước điều trị.

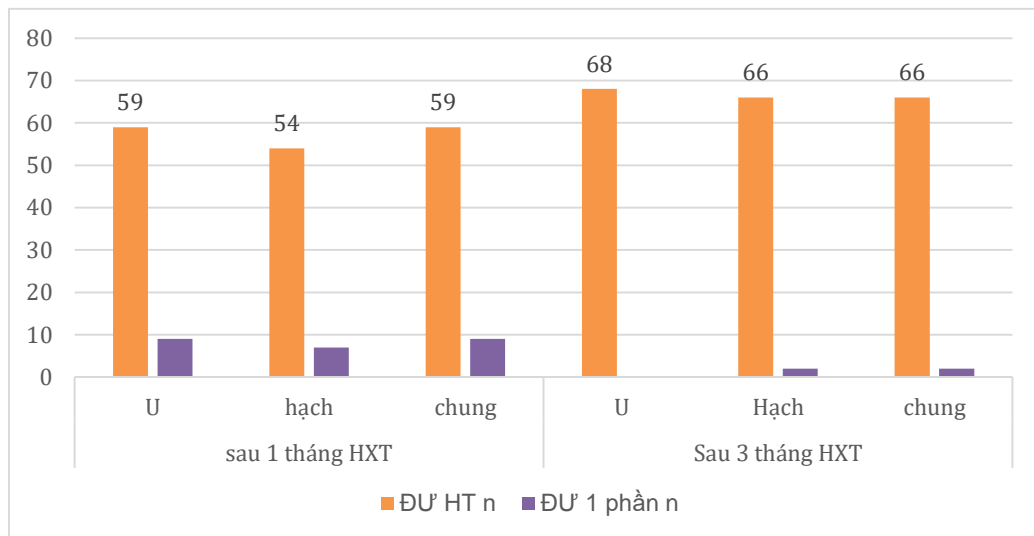
- Nồng độ EBV trung bình là 9995 copies/ml trước điều trị.

- Sau điều trị, tất cả 100% NB có chỉ số EBV âm tính.

3.2.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Bảng 3.12. Đáp ứng điều trị

| | | ĐỦ HT | ĐỦ 1 phần | Không ĐỦ | Bệnh TT |
|-------------------------|-------|--------------|------------------|-----------------|----------------|
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Sau 1 tháng HXĐT | U | 59(86,7) | 9(13,3) | 0 | 0 |
| | hạch | 54(88,5) | 7(11,5) | 0 | 0 |
| | chung | 59(86,7) | 9(13,3) | 0 | 0 |
| Sau 4 tháng HXĐT | U | 68(100) | 0 | 0 | 0 |
| | hạch | 66(97,1) | 2(2,9) | 0 | 0 |
| | chung | 66(97,1) | 2(2,9) | 0 | 0 |



Biểu đồ 3.6. So sánh đáp ứng điều trị tại thời điểm 1 tháng và 4 tháng sau HXĐT

Nhận xét

- Sau điều trị có 100% NB có đáp ứng với điều trị
- Thời điểm 1 tháng sau HXĐT có 86,7% NB đáp ứng hoàn toàn.
- Thời điểm 4 tháng sau hóa xạ trị đồng thời, 97,1% NB đáp ứng hoàn toàn, có 2 NB còn tồn thương hạch trên phim chụp CHT, nhưng khám lại sau 6 tháng thì không còn dấu hiệu của hạch.

3.2.3. Tỷ lệ sống thêm theo thời gian

Bảng 3.13. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo thời gian

| Sự kiện | Thời điểm | | |
|----------|-----------|-----------|----------|
| | 12 tháng | 24 tháng | 36 tháng |
| Còn sống | 66(97%) | 62(91,1%) | 60(88%) |
| Đã chết | 2(3) | 5(8,9) | 8(12%) |

Nhận xét:

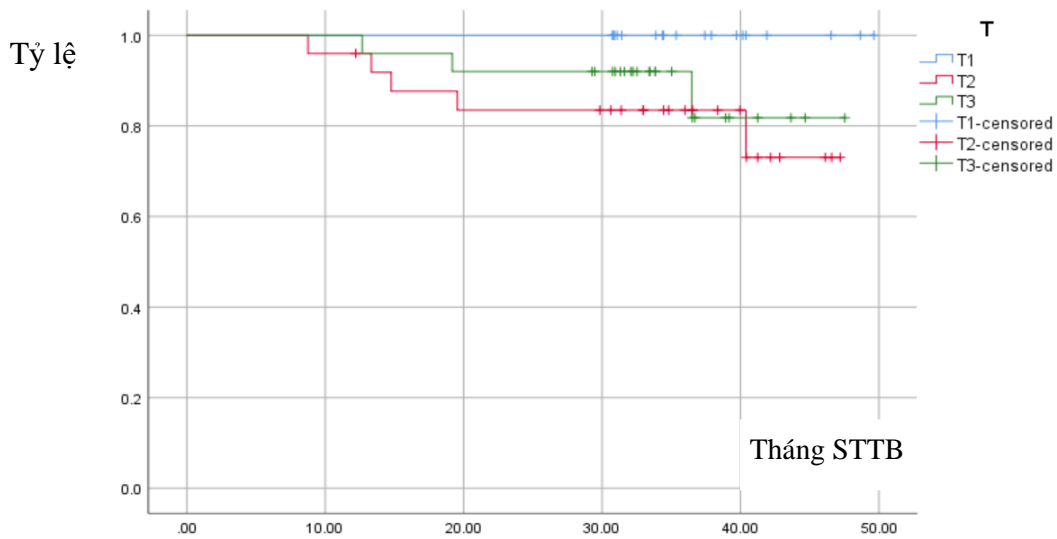
Tại thời điểm 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng số NB còn sống lần lượt là 66 (97%); 62 (91,1%) và 60 (88%). Người bệnh tử vong thường xảy ra tại thời điểm 12-24 tháng sau điều trị.



Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo thời gian

Nhận xét

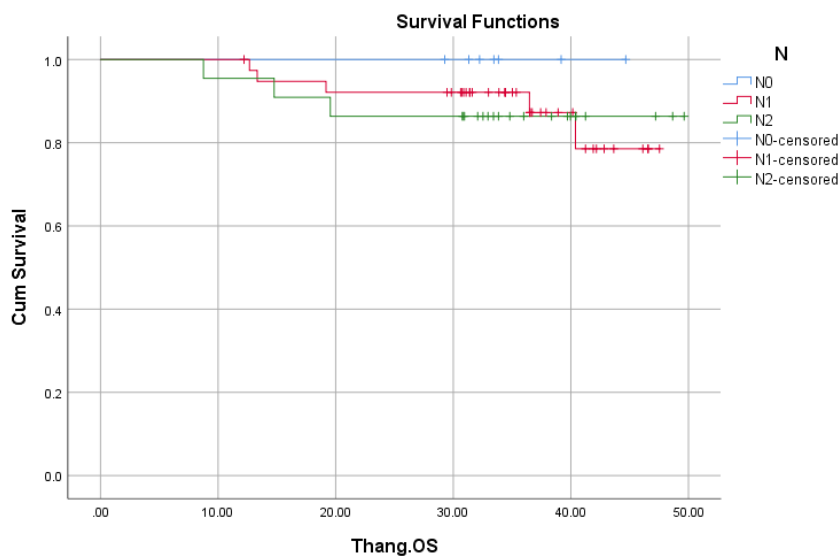
- Thời gian theo dõi dài nhất 49,6 tháng
- Thời gian sống thêm trung bình: $34,4 \pm 9,2$ tháng.
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ: 12 tháng (97%), 24 tháng (91,2%), 36 tháng (88,2%).
- Có 1 NB chết tại thời điểm sau điều trị 8,7 tháng, lí do COVID 19



Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn u

Nhận xét

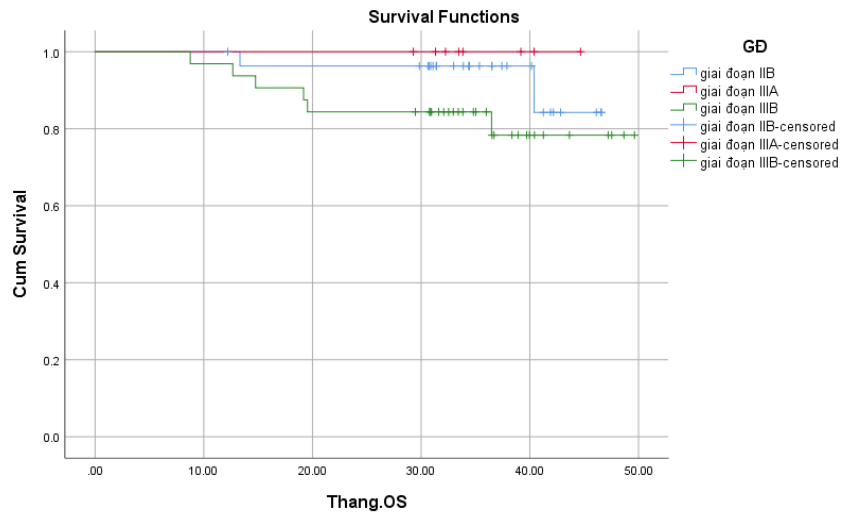
- Tỷ lệ STTB của NB giai đoạn T1, T2, T3 lần lượt là: 100%, 80% và 88%
- Sống thêm toàn bộ không có sự khác biệt giữa giai đoạn u ($p=0,256$).



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn hạch

Nhận xét

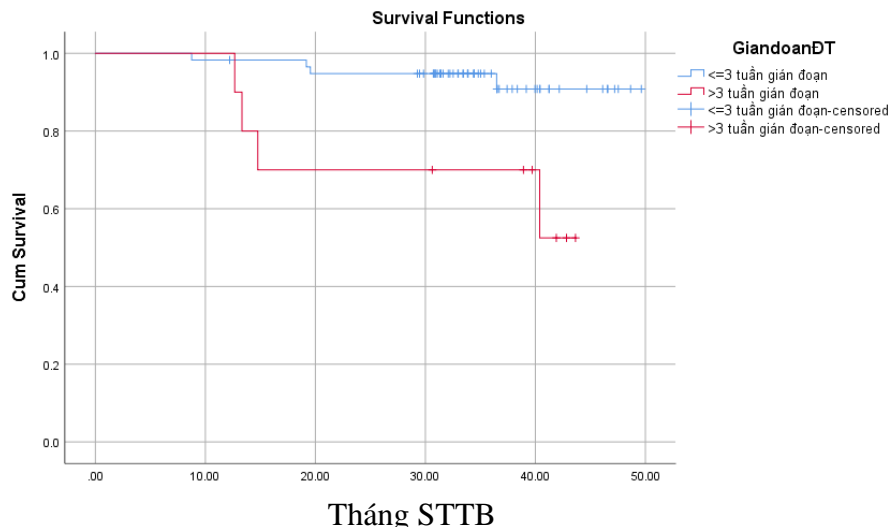
- Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh của NB ở giai đoạn N0, N1 và N2 lần lượt là 100%, 87,2% và 86,4%, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,05$.



Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan giai đoạn bệnh

Nhận xét

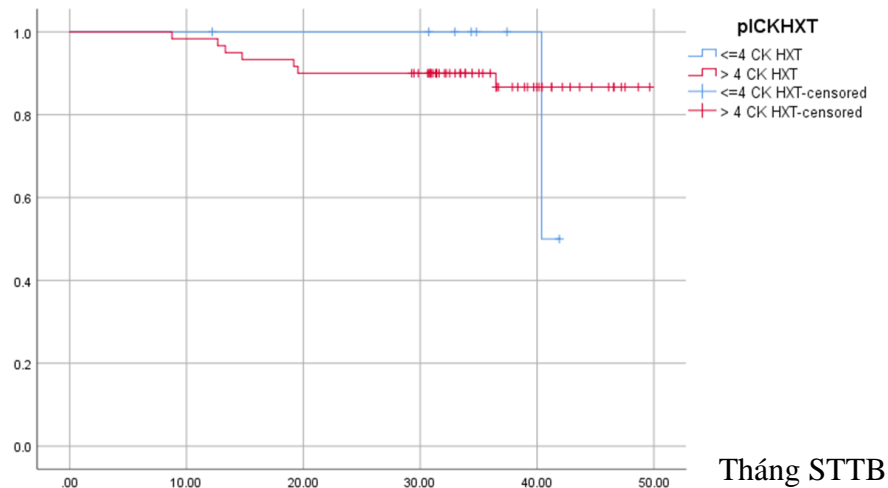
- Thời gian sống thêm 3 năm không bệnh của NB giai đoạn IIB, IIIA và IIIB lần lượt là: 92,9%, 100% và 81,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,05$



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan gián đoạn điều trị

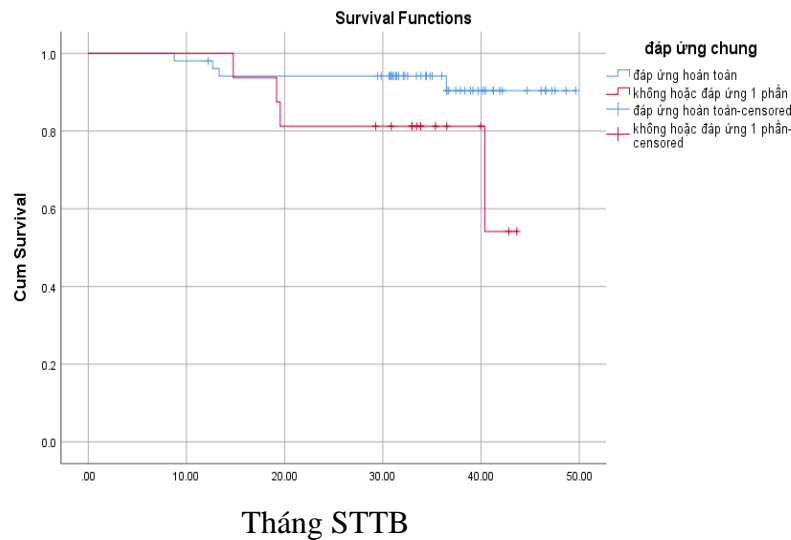
Nhận xét

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của những NB bị gián đoạn ≤ 3 tuần và > 3 tuần lần lượt là 47,4 tháng, 34,1 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,006$



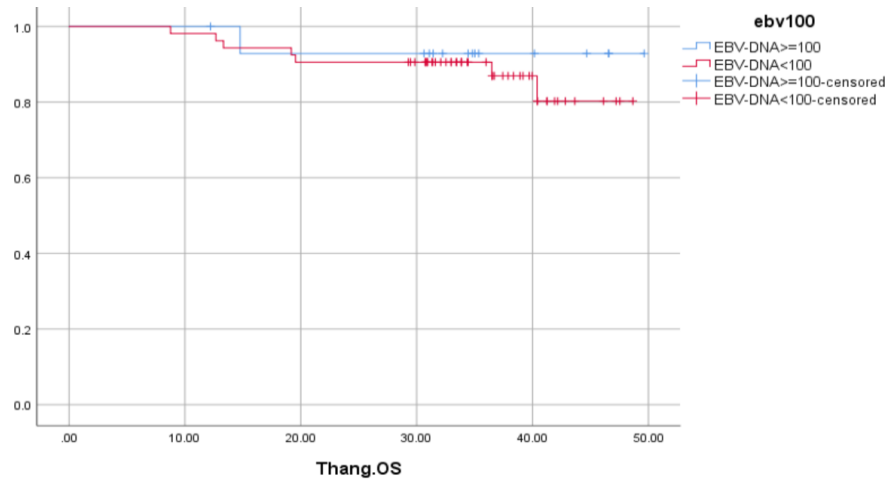
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến chấp hành phác đồ
Nhận xét

- Tại thời điểm 36 tháng tỷ lệ STTB không có sự khác biệt giữa nhóm truyền HXĐT ≤ 4 chu kỳ HXĐT và nhóm HXĐT > 4 chu kỳ không có sự khác biệt ($p=0,894$). Tuy nhiên ước tính đến 40,1 tháng thì có sự khác biệt với $p=0,05$.



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến đáp ứng sau điều trị
Nhận xét:

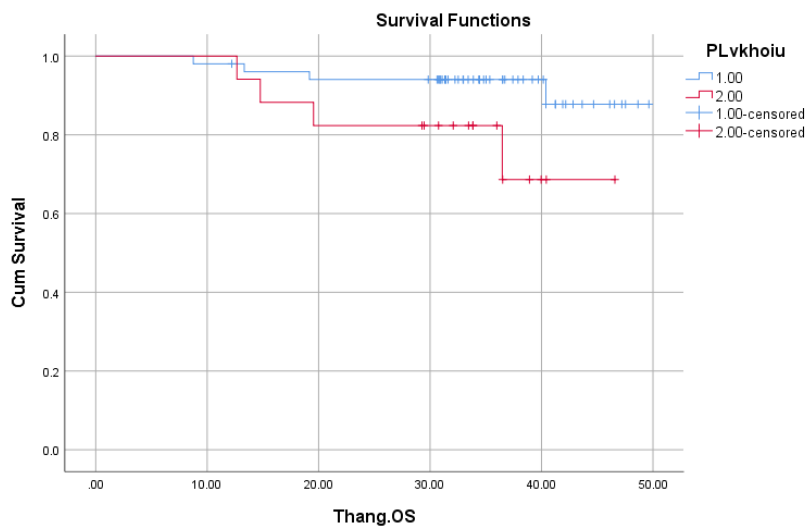
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm của những NB đáp ứng hoàn toàn sau HXĐT và đáp ứng 1 phần lần lượt là 92,3% và 75%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,049$.



Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến lượng EBV

Nhận xét:

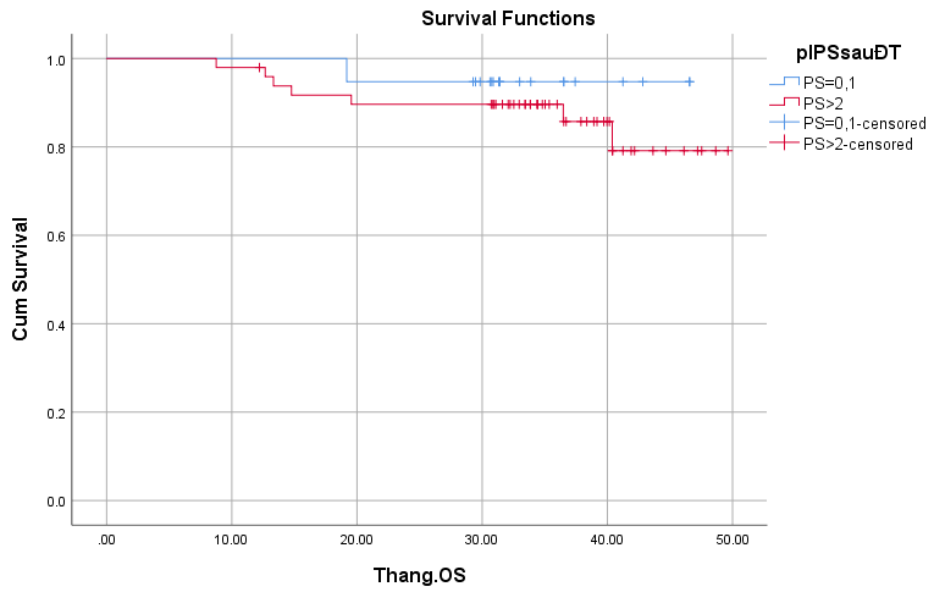
Đường cong thể hiện lượng EBV-DNA huyết tương có xu hướng dự báo thời gian sống thêm toàn bộ, tuy nhiên yếu tố này chưa đủ để ảnh hưởng đến OS trong nghiên cứu này ($p=0,152$).



Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan thể tích u

Nhận xét:

Tỷ lệ người bệnh STTB tại thời điểm 36 tháng của những NB có thể tích khối u $<14,2 \text{ cm}^3$ và NB $\geq 14,2 \text{ cm}^3$ lần lượt là 92,2% và 76,5% (trung bình 46,9 và 39,7 tháng). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,05$



Biểu đồ 3.16. Thời gian STTB liên quan toàn trạng NB trong và sau điều trị

Nhận xét:

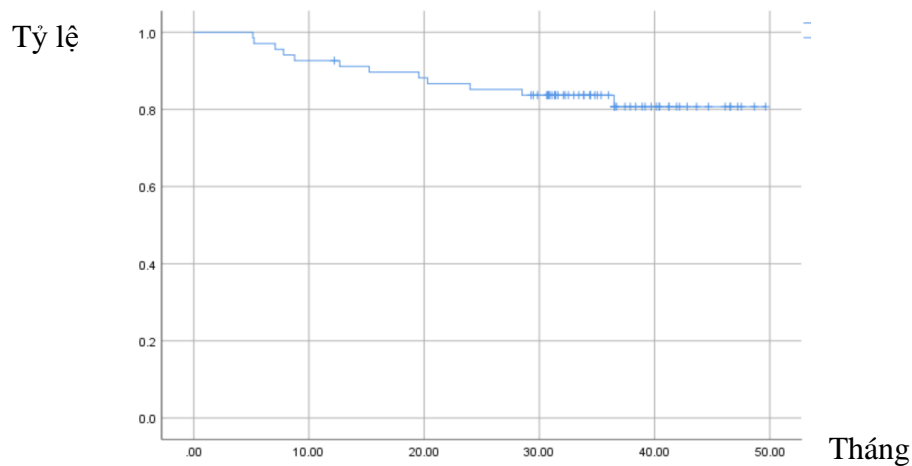
- Thể trạng NB trong, sau điều trị có xu hướng dự báo STTB nhưng chưa đủ để dự báo trong NC này với $p=0,05$

Bảng 3.14. Tỷ lệ sống thêm không bệnh theo thời gian

| Sự kiện | Thời điểm | | |
|---------------|-----------|------------|------------|
| | 12 tháng | 24 tháng | 36 tháng |
| Không sự kiện | 63(92,6%) | 58 (85,2%) | 55 (80,7%) |
| Có sự kiện | 5(7,4) | 10 (14,8) | 11 (19,3%) |

Nhận xét

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 12 tháng (92,6%), 24 tháng (85,2%) và 36 tháng (80,7%).

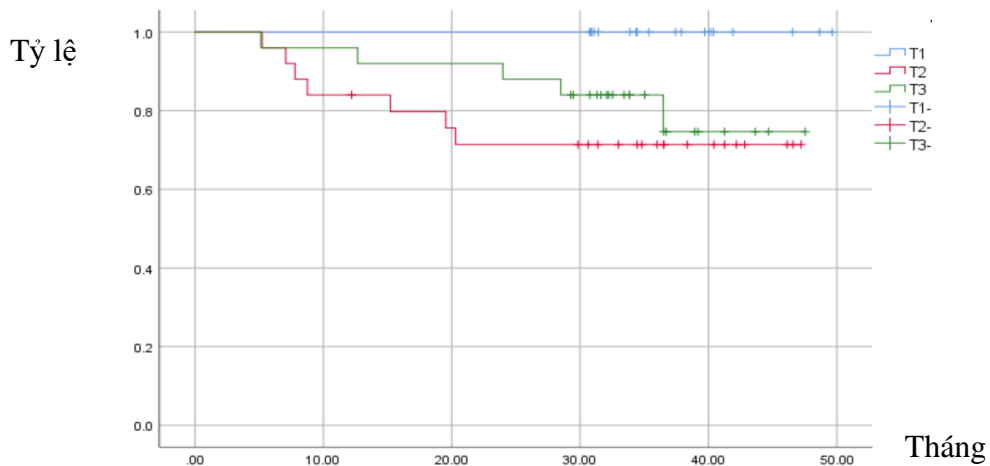


Biểu đồ 3.17. Đường cong sống thêm không bệnh theo thời gian

Nhận xét

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình: $33,0 \pm 10,7$ tháng (5,1-49,6).

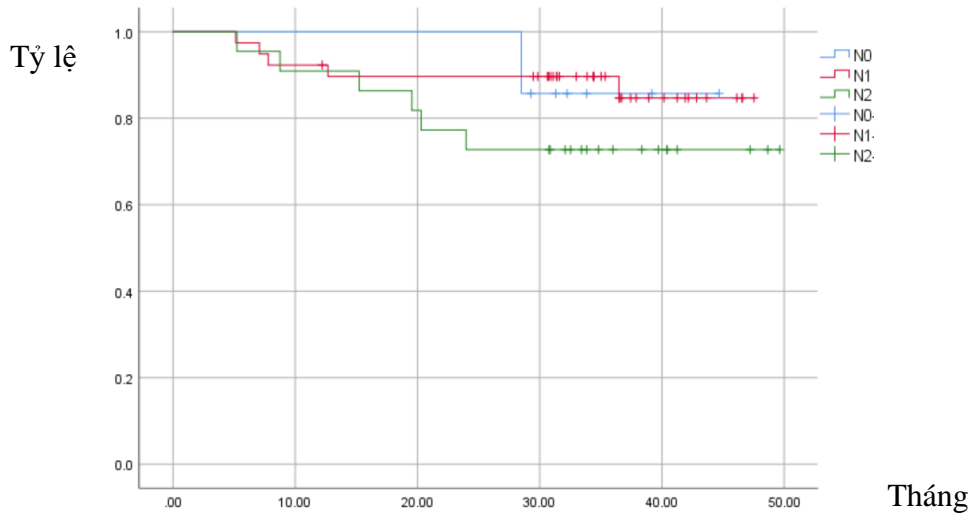
- Số NB xảy ra các biến cố tử vong, tái phát, di căn hầu hết trong khoảng thời gian 29 tháng kể từ khi điều trị.



Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn khối u

Nhận xét:

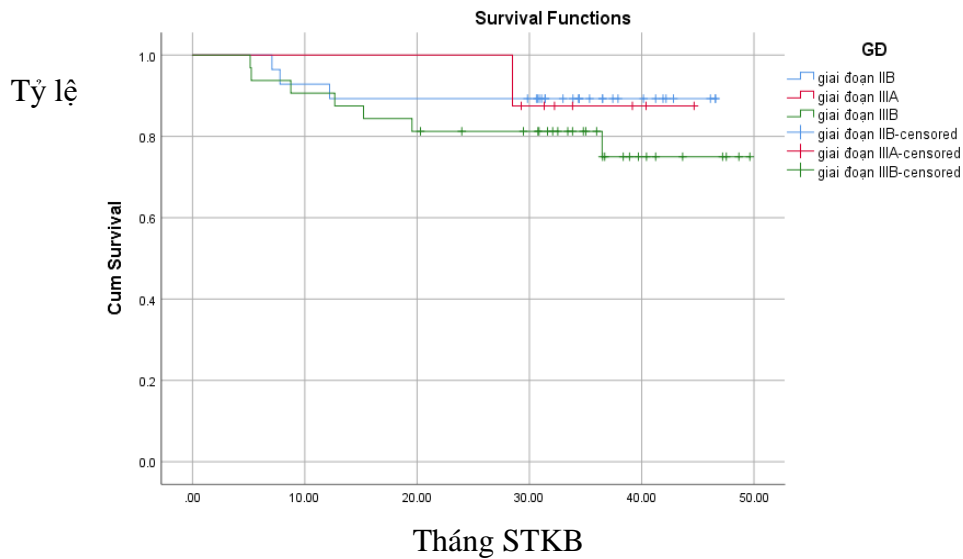
- Sống thêm 3 năm không bệnh theo khối u: 100% theo GD T1; Giai đoạn T2 là 71,1%, và Giai đoạn T3 là 74,7%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,152$.



Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn hạch vùng

Nhận xét:

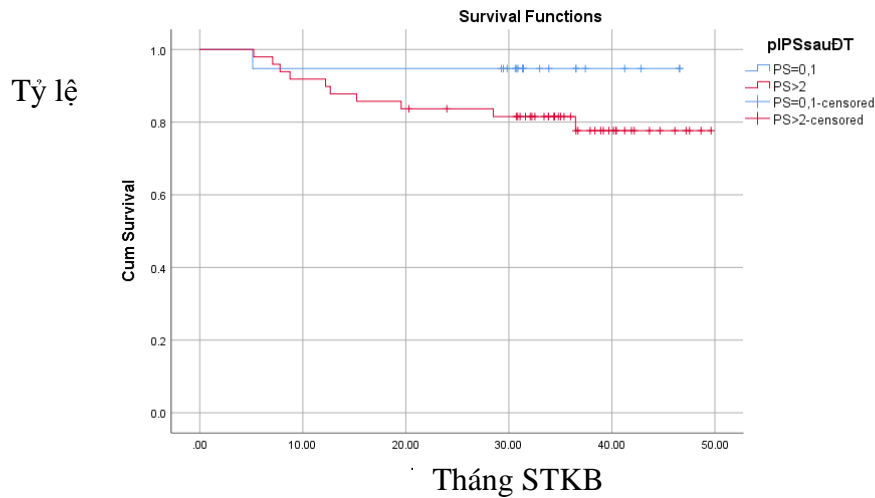
- Sống thêm 3 năm không bệnh theo giai đoạn hạch vùng: N0 85,7 %, N1: 84,7 % N2 72,7% ($p=0,231$) sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh

Nhận xét

- Tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh với giai đoạn IIB, IIIA và IIIB lần lượt là: 89,3%, 87,5% và 75% không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,27$).

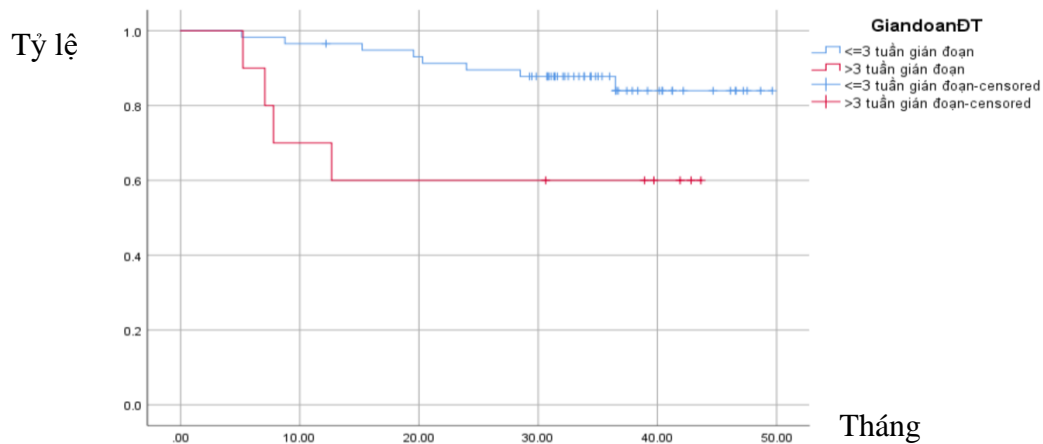


Biểu đồ 3.21. Thời gian STKB liên quan toàn trạng NB trong và sau điều trị

Nhận xét:

- Tỷ lệ STKB tại thời điểm 36 tháng ở những NB có PS=0,1 và NB có PS \geq 2 là 94,7% và 79,6%.

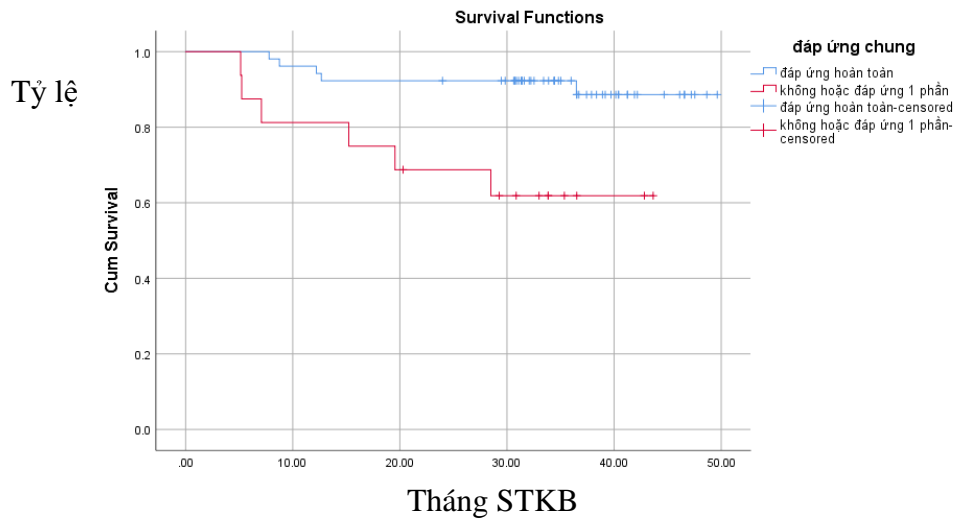
- Thể trạng NB trong, sau điều trị có thể dự báo STKB trong NC này với $p=0,037$



Biểu đồ 3.22. Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến gián đoạn điều trị

Nhận xét

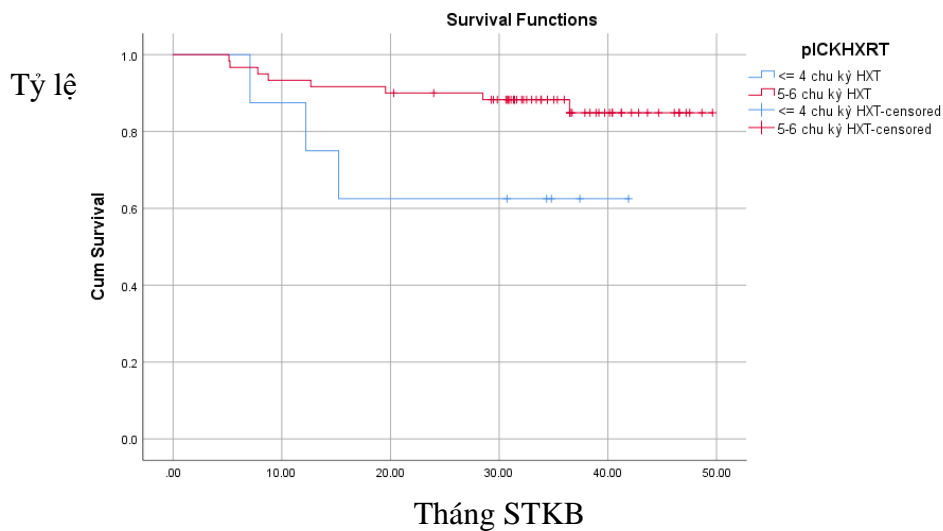
- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của những người bệnh gián đoạn \leq 3 tuần và $>$ 3 tuần lần lượt là 46,6 tháng và 29,5 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,025$.



Biểu đồ 3.23. Thời gian STKB liên quan đến đáp ứng sau HXĐT

Nhận xét

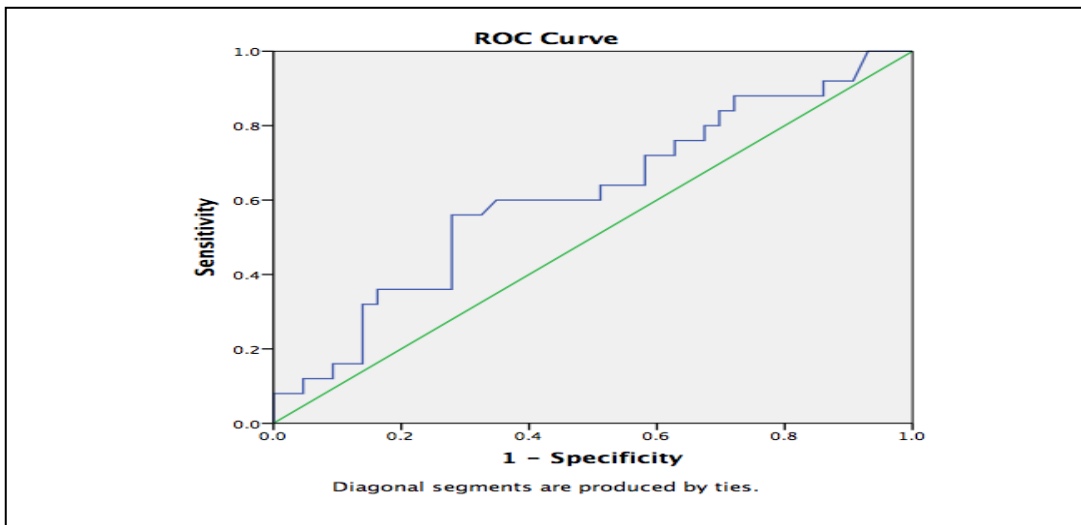
- Tại thời điểm 36 tháng, tỷ lệ STKB của những người bệnh đáp ứng hoàn toàn và không hoàn toàn sau HXĐT lượt là 90,4% và 62,5% $p = 0,004$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.24. Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến số chu kỳ HXĐT

Nhận xét:

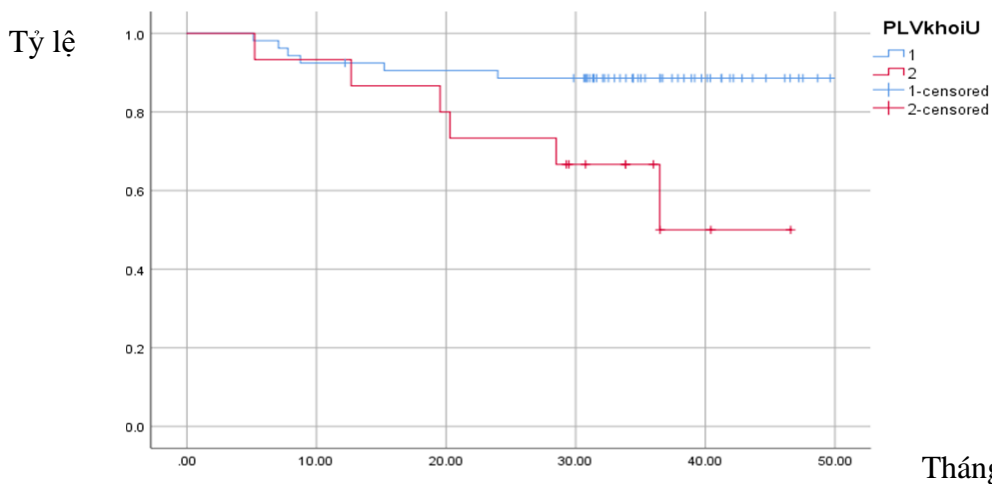
- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 36 tháng của NB truyền > 4 chu kỳ HXĐT và ≤ 4 chu kỳ HXĐT lần lượt là 86,7% và 62,5% ($p=0,042$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.25. Đường cong ROC (Receiver operating characteristic) của thể tích khối u tiên lượng cho kết quả sống thêm không bệnh

Nhận xét

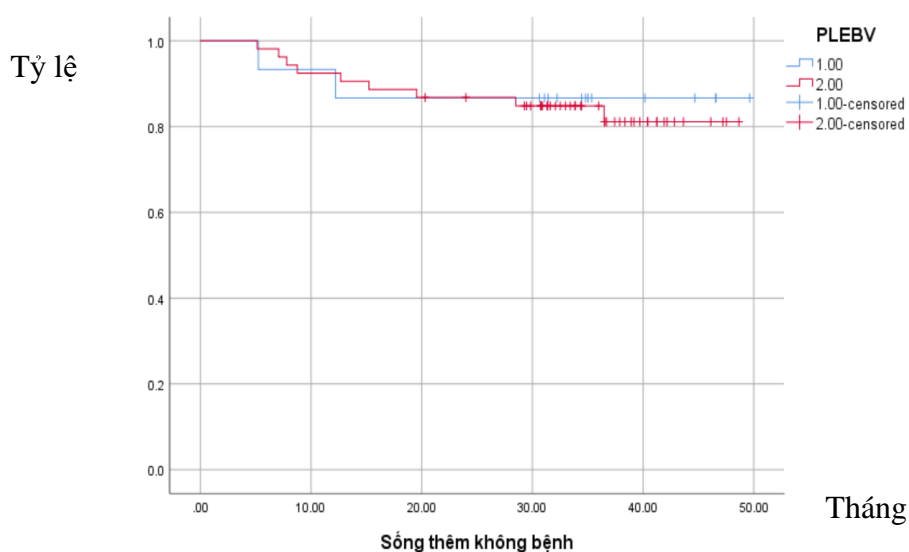
- Diện tích dưới đường cong của thể tích khối U trên PET/CT đối với thời gian sống thêm không bệnh là 69,3% với $p = 0,044$. Như vậy thể tích u có thể tiên lượng thời gian sống thêm không bệnh. Điểm cut-off thể tích u là 14,2 với độ nhạy $Se = 66\%$ và độ đặc hiệu $Sp = 71,1\%$.



Biểu đồ 3.26. Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến thể tích khối u

Nhận xét

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của những NB có thể tích $U \leq 14,2 \text{ cm}^3$ và những NB có thể tích $u > 14,2 \text{ cm}^3$ lần lượt là 46,9 tháng và 36,5 tháng ($p = 0,012$).



Biểu đồ 3.27. Thời gian sống thêm không bệnh liên quan đến lượng EBV

Nhận xét

- Thời gian STKB của các NB có lượng EBV-DNA huyết tương ≥ 100 và < 100 lần lượt là 44,4 và 47,2 tháng ($p=0,552$), không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

3.2.4. Tái phát và di căn

Bảng 3.15. Tái phát và di căn

| | Số NB | Tỷ lệ % |
|-------------------------|-------|---------|
| Tái phát tại hạch | 5 | 7,4 |
| Tại u và hạch | 3 | 4,4 |
| Di căn xương | 5 | 7,4 |
| Di căn phổi | 4 | 5,9 |
| Di căn gan | 2 | 2,9 |
| Di căn não | 1 | 1,5 |
| Vị trí khác | 1 | 1,5 |
| Di căn 1 vị trí | 4 | 5,9 |
| Di căn nhiều vị trí | 4 | 5,9 |
| Vừa tái phát vừa di căn | 3 | 4,4 |

Nhận xét

- Có 8 NB bị tái phát trong đó 5 NB tái phát u chiếm 7,4%, có 3 NB tái phát cả u và hạch chiếm 4,4%.

- Có 5 NB bị di căn xương chiếm 7,4%, 4 NB bị di căn phổi chiếm 5,9%, 2 NB bị di căn gan chiếm 2,9%, 1 NB bị di căn não chiếm 1,55%. Có 4 NB bị di căn nhiều vị trí chiếm 5,9%, 4 NB di căn 1 vị trí.

- Có 3 NB vừa tái phát vừa di căn.

Bảng 3.16. Tái phát, di căn liên quan đến tuổi, giới

| | Tái phát | Di căn |
|-------------|-----------------|---------------|
| Tuổi | | |
| ≤40 (n, %) | 6 (8,8) | 7 (10,3) |
| >40 (n, %) | 2(2,9) | 1 (1,8) |
| Giới | | |
| Nam | 5(7,4) | 4(5,9) |
| Nữ | 3(4,4) | 4(5,9) |

Nhận xét

- Tỷ lệ tái phát ở những người ≤ 40 là 8,8%, >40 là 2,9%. Nam và nữ lần lượt là 7,4% và 4,4%.

- Tỷ lệ di căn ở người ≤ 40 là 10,3% và > 40 là 1,8%. Nam và nữ lần lượt là 5,9% và 5,9%.

3.2.5. Một số yếu tố dự báo kết quả sống thêm qua phân tích đa biến

Bảng 3.17. Kết quả phân tích đa biến của một số yếu tố có thể ảnh hưởng kết quả sống thêm

| Các yếu tố | | B | Std | Beta | t | p |
|----------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| Sống thêm toàn bộ | Tuổi | 0,140 | 0,079 | 0,211 | 1,768 | 0,082 |
| | GĐ | 0,056 | 1,207 | 0,006 | 0,046 | 0,963 |
| | EBV trước đt | 0,016 | 0,000 | 0,123 | 0,976 | 0,133 |
| | V khối u | 0,243 | 0,144 | 0,231 | 1,685 | 0,057 |
| | Thời gian xạ trị kéo dài | 0,106 | 0,068 | 0,188 | 1,560 | 0,024 |
| Sống thêm không bệnh | Tuổi | 0,149 | 0,097 | 0,183 | 1,542 | 0,068 |
| | GĐ | 0,127 | 1,469 | 0,011 | 0,086 | 0,932 |
| | EBV trước đt | 0,000 | 0,000 | 0,205 | 1,644 | 0,096 |
| | V khối u | 0,401 | 0,175 | 0,312 | 2,289 | 0,025 |
| | Thời gian xạ trị kéo dài | 0,310 | 0,082 | 0,145 | 1,212 | 0,030 |

Nhận xét

- Kết quả phân tích đa biến thì thời gian xạ trị kéo dài (gián đoạn xạ trị) là yếu tố tiên lượng độc lập cho dự báo thời gian sống thêm toàn bộ.

- Yếu tố thể tích khối u và thời gian xạ trị ảnh hưởng đến dự báo thời gian sống thêm không bệnh, tuổi và lượng EBV trước điều trị có xu hướng ảnh hưởng đến dự báo kết quả sống thêm.

3.3. Một số độc tính của phác đồ

Bảng 3.18 Độc tính cấp trên hệ tạo huyết và chức năng gan thận

| | Độ 0 | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Hồng cầu | 22 | 40(60,6) | 6(8,8) | 0 |
| Huyết sắc tố | 20 (29,4) | 38(55,9) | 10(14,7) | 0 |
| Tiểu cầu | 66(97) | 2(3) | 0 | 0 |
| Bạch cầu hạt | 16(23,6) | 25(36,7) | 25(36,7) | 2(3) |
| SGOT | 63(92,6) | 3(4,4) | 1(1,5) | 1(1,5) |
| SGPT | 58(85,3) | 7(10,2) | 2(3) | 1(1,5) |
| Ure | 66(97) | 2(3) | 0 | 0 |
| Creatinin | 63(92,6) | 4(7,4) | 0 | 0 |

Nhận xét

- Không có NB nào bị độc tính > độ 3, không có NB nào bị tử vong do độc tính cấp.

- Hiếm NB bị độc tính cấp độ 3. Độc tính cấp độ 1, 2 trên hồng cầu là 60,6% và 8,8%. Độc tính HST độ 1,2 lần lượt là 55,9% và 14,7%. Độc tính cấp hạ BCH độ 1, 2, 3 lần lượt là 36,7%, 36,7% và 3%.

- Độc tính cấp của chức năng gan, tăng SGOT và SGPT độ 1, 2, 3 lần lượt là 4,4%, 1,5%, 1,5% và 10,2%, 3%, 1,5%.

- Độc tính trên thận chỉ ở độ 1 với 3% tăng ure và 7,4% tăng creatinine.

Bảng 3.19. Một số độc tính cấp trên lâm sàng

| | Độ 0 | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Da | 1(1,5) | 52(76,5) | 11(16,1) | 4(5,9) |
| Niêm mạc | 0 | 10(14,7) | 18(26,4) | 38(55,9) |
| Tuyến nước bọt | 8(11,8) | 32(47) | 28(41,2) | 0 |
| Thanh quản | 60(88,2) | 6(10,3) | 2(1,5) | 0 |
| Nôn | 24(35,3) | 32(47) | 12(17,7) | 0 |
| Buồn nôn | 10(14,8) | 43(63,2) | 15(22) | 0 |
| Viêm miệng | 6(8,8) | 22(32,4) | 35(51,5) | 5(7,4) |
| Tiêu chảy | 67(98,5) | 1(1,5) | 0 | 0 |
| Rụng tóc | 67(98,5) | 1(1,5) | 0 | 0 |

Nhận xét:

- Không gặp độc tính > độ 3 trên lâm sàng, độc tính nặng nhất trên lâm sàng là viêm niêm mạc miệng độ 3. Các độc tính khác chủ yếu gặp ở độ 1-2.

- Độc tính cấp trên da độ 1, 2, 3 lần lượt là 76,5%, 16,1% và 5,9%.

- Độc tính cấp trên niêm mạc 100% ở độ 1, 2, 3 lần lượt là 14,7%, 26,4% và 55,9%.

- Độc tính cấp trên tuyến nước bọt, thanh quản chủ yếu ở độ 1, 2.

- Nôn và buồn nôn chỉ gặp độc tính độ 1, 2.

- Tiêu chảy và rụng tóc chỉ gặp 1 NB.

Bảng 3.20. Một số độc tính mạn

| | Độ 0 | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Da | 23(33,9) | 39(57,4) | 6(8,8) | 0 |
| TC dưới da | 30(44,1) | 33(48,5) | 5(7,4) | 0 |
| Niêm mạc | 43(63,2) | 12(17,6) | 12(17,6) | 1(1,5) |
| Tuyến nước bọt (khô miệng) | 35(51,5) | 16(23,5) | 15(22,0) | 2(2,9) |
| Thực quản (Khó nuốt) | 47(69,1) | 19(27,9) | 2(2,9) | 0 |
| Khít hàm | 61(89,7) | 5(7,3) | 2(2,9) | 0 |
| Tủy sống | 45(66,2) | 23(33,8) | 0 | 0 |

Nhận xét

- Không có độc mạn tính > độ 3, rất ít NB có độc tính mạn độ 3.
- Viêm mạn tính da với độ 1,2 lần lượt là 57,4% và 8,8%; TC dưới da độ 1,2 là 48,5% và 7,4%; viêm niêm mạc với độ 1, 2 ,3 tương ứng là 63,2%, 17,6% và 1,5%.
- Khô miệng độ 1, 2, 3 tương ứng là 23,5%, 22% và 2,9%, không có NB bị khô miệng độ 4. Khít hàm là 10,3% với độ 1, 2 lần lượt là 7,3% và 3%.
- Thực quản (gây khó nuốt) độ 1, 2 là 69,1% và 2,9%.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.1. Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của NB là 47,4. Tuổi thấp nhất là 15 và cao nhất là 71 tuổi, đây là khoảng tuổi thường gặp nhất của UTVH tại các nước nằm trong vùng dịch tễ. Tuổi trung bình trong nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu được thực hiện trước đây ở trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Nguyễn Chấn Hùng và cộng sự vào những năm 1980 cho thấy khoảng tuổi thường gặp của UTVH là 40 - 49 tuổi, theo Vũ Văn Vũ tuổi trung bình của UTVH là 45 tuổi. Bùi Vinh Quang (2012) tỷ lệ mắc UTVH cao nhất từ 40-59 tuổi, chiếm 66%.⁷⁶ Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) tuổi trung vị của bệnh UTVH là 40-50 tuổi.⁵⁶ Theo tác giả Marlinda Adham (năm 2012), nghiên cứu trên 1.121 người bệnh cho thấy, tuổi của người bệnh từ 4 đến 91 tuổi, đỉnh mắc bệnh là 40 đến 49 tuổi.⁷⁷ Theo Lee và cộng sự nghiên cứu trên 4.768 người bệnh UTVH, tỉ lệ nam/nữ là 2,8/1, tuổi mắc bệnh trung bình là 48.¹⁸ Nghiên cứu bao gồm 3.328 người bệnh UTVH từ 2001-2010 tại HongKong thấy tuổi trung bình là 51,6 tuổi.

Kết quả thu được từ nghiên cứu của chúng tôi thấy có 42 NB là nam, 26 NB nữ, chiếm tỷ lệ 1,62/1. Theo số liệu Globocan năm 2020, ở Việt Nam tỉ lệ nam/nữ là 2,89/1.¹ Tỷ lệ này có sự tương đồng với các nghiên cứu của HongKong, Trung Quốc, Singapore, Đài Loan, sự phân bố giới của họ thay đổi từ 1,5-3/1.

4.1.2. Lý do vào viện, thời gian phát hiện bệnh

UTVH là bệnh mượn các triệu chứng của bệnh vùng tai-mũi-họng do vòm họng nằm ở vị trí đặc biệt. Các triệu chứng sớm thường gặp của ung thư vòm họng gồm ù tai, ngạt mũi, chảy máu mũi... thậm trí là NB không hề có triệu chứng gì. Các triệu chứng không đặc hiệu dẫn đến người bệnh thường tiếp cận y tế khi bệnh đã ở giai đoạn khá muộn. Theo nghiên cứu của chúng tôi lý do khiến NB lo lắng và vào viện khám nhiều nhất là họ tự sờ thấy hạch cổ chiếm 33,8%, tiếp đó là triệu chứng chảy máu mũi và ngạt mũi đều chiếm 22,1%. Các triệu chứng này là thể hiện lâm sàng của NB tại thời điểm khiến họ đến khám, phụ thuộc vào vị trí khối u và tổn thương xâm lấn, di căn, lý do này tương đồng với các lý do của các tác giả khác. Theo nghiên cứu của Trần Thị Kim Phượng (2018) trên một số đối tượng tương đồng về giai đoạn bệnh (GDII) thì triệu chứng hạch cổ chiếm tới 43% trong tổng số lý do NB đến khám.⁵⁷ Nghiên cứu của Bùi Vinh Quang thấy lý do hạch cổ khiến NB đến khám là 60,3%.⁷⁶ Lý do khiến tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác là do tiêu chí tuyển chọn NB trong nghiên cứu ở giai đoạn sớm hơn so với các nghiên cứu khác.

Theo ghi nhận của chúng tôi, thời gian khi NB có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện thấp nhất là 0 tháng (không có triệu chứng lâm sàng), cao nhất là 7 tháng. Có 52 NB chiếm 76,5% đến khám khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên trong vòng 3 tháng thì có 38 NB chiếm 55,9% ở giai đoạn IIB-III A, còn các NB giai đoạn IIIB thì đến khám muộn hơn trong khoảng thời gian >3 tháng. Như vậy, tỉ lệ giai đoạn III tăng tỉ lệ thuận với thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên tới khi vào viện nhưng không có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng phù hợp với tiến triển tự nhiên của bệnh, thời gian mắc bệnh càng lâu thì bệnh càng nặng, giai đoạn bệnh càng tăng.

Theo các nghiên cứu thời gian trung bình để NB đến khám khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên là khoảng 3-6 tháng. Theo tác giả Ngô Thanh

Tùng (2001) tỷ lệ NB đến viện khám kể từ khi có các triệu chứng đầu tiên từ 3-6 tháng chiếm 31,1%. Tác giả Bùi Vinh Quang (2012) Nghiên cứu đối tượng là người bệnh UTVH giai đoạn III-IV thì thấy có 40% NB đến khám khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên.⁷⁶ Theo tác giả Trần Thị Kim Phượng (2018) nghiên cứu đối tượng là những người bệnh UTVH giai đoạn II thì thời gian đến khám của NB khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên chủ yếu là 1-3 tháng chiếm 56,5%.⁵⁷ Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi thấy có đến 76,4% NB đến khám khi có các triệu chứng đầu tiên. Theo ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có duy nhất 1 NB đến khám khi bệnh xuất hiện >6 tháng.

Các triệu chứng của bệnh khi vào viện cũng rất đa dạng một số triệu chứng thường gặp như đau đầu, ngạt mũi, ù tai, chảy máu mũi, nổi hạch cổ đều gặp với tỷ lệ khá cao. Với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ NB vào viện khi có từ 2 triệu chứng trở lên chiếm đến 57%, kết quả này cũng phù hợp với kết quả của King A.D (2008) khi cho rằng hơn nửa số người bệnh có đồng thời nhiều triệu chứng, song cũng có khoảng 10% không có triệu chứng.⁷⁸ Điều này khá hợp lý với vị trí của vòm mũi họng khi nằm liền kề ở nơi có rất nhiều các cơ quan vùng tai mũi họng.

4.1.3. Đặc điểm của u và hạch nguyên phát

Hình thái khối u, quan sát hình thể khối u qua nội soi chúng tôi ghi nhận có 3 hình thái tổn thương đại thể: thể sùi, dưới niêm và thể hỗn hợp. Trong đó, đặc điểm u gặp nhiều nhất trong nghiên cứu là thể sùi, chiếm 81%, thể hỗn hợp chiếm 14,7%, thể dưới niêm ít gặp nhất chỉ có 2 NB trong tổng số 68 NB chiếm 3%. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác như Lê Chính Đại gặp thể sùi là 77,17%, thể hỗn hợp 14,2% và thể dưới niêm là 6,8%.⁵⁵ Nghiên cứu của tác giả Bùi Vinh Quang cũng mô tả 3 hình thái tổn thương trên lần lượt có tỷ lệ là 85,7%, 9,2% và 4,1%.⁷⁶ Tác giả Trần Thị Kim Phượng đưa ra kết quả với 3 thể lâm sàng lần lượt là 74,2%,

21% và 4,8%.⁵⁷ Thể hỗn hợp gồm có cả tổn thương sùi và loét, trên thực tế nếu khám bệnh ở giai đoạn muộn rất dễ nhầm lẫn thể sùi và thể hỗn hợp do tổn thương lâu ngày, chảy máu, viêm nhiễm dẫn tới hoại tử khối u nên muốn phân định rõ thì phải có kế hoạch điều trị chống viêm một cách tích cực, sau thời gian viêm nhiễm giảm đi thì đặc điểm tổn thương mới rõ ràng. Một hình thái tổn thương nữa mà rất ít gặp trên lâm sàng, đó là thể loét. Nhiều nghiên cứu gặp thể loét đơn thuần chỉ khoảng 1%, trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp thể lâm sàng này.

Vị trí tổn thương, nghiên cứu của chúng tôi thấy vị trí tổn thương chủ yếu ở thành phải, thành trái và nóc vòm lần lượt là 27,9%, 29,4% và 23,5%, tổn thương tại cửa mũi sau chiếm 2,9%, tổn thương ung thư lan xuống họng miệng chỉ chiếm 1,5%, còn lại là tổn thương nhiều vị trí tại vòm họng chiếm đến 14,7%. Vị trí tổn thương này phù hợp với sự mô tả vị trí tổn thương của các nghiên cứu khác.

Thể tích khối u, thể tích hoặc kích thước khối u đã được công nhận là một trong những yếu tố tiên lượng chính trong điều trị các loại ung thư. Mục đích chính của hệ thống phân loại giai đoạn trong ung thư là phân tách người bệnh thành các nhóm nhỏ với tiên lượng khác nhau và được hướng dẫn điều trị thích hợp. Vì vậy, kích thước khối u đã được áp dụng trong các hệ thống phân loại của hầu hết các loại ung thư, hình ảnh CHT và CLVT được sử dụng làm phép đo thể tích khối u cũng như đánh giá khả năng và đường xâm lấn của ung thư. Khối u quá lớn sẽ kháng với hóa trị và xạ trị. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ tương quan giữa khối u và kết quả điều trị, giai đoạn T càng muộn thì thể tích u càng lớn dẫn đến đáp ứng điều trị càng kém, nguy cơ tái phát tại chỗ càng cao. Ung thư vòm họng là một khối u ở vị trí dưới nền sọ, liên quan với nhiều tổ chức lân cận như tai, mũi, họng, mắt ... với xu hướng lan rộng theo các mô mềm liền kề cũng như đáy sọ, xâm lấn nội sọ. Thể tích khối u của UTVH được tính toán qua hình ảnh CLVT và CHT, tuy nhiên,

đánh giá chính xác khối lượng khối u trong ung thư vòm họng yêu cầu phải được dựng hình 3D-CRT, nhưng trong UTVH, phân chia giai đoạn T không hoàn toàn phụ thuộc vào thể tích của khối u mà phụ thuộc vào vị trí mà khối u xâm lấn. 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. Năm 2021, hướng dẫn thực hành lâm sàng của ASCO và CSCO đã thống nhất khuyến cáo điều trị UTVH 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. Đây là hướng dẫn thực hành lâm sàng đầu tiên trên thế giới khuyến cáo điều trị UTVH có sử dụng yếu tố tiên lượng ngoài giai đoạn TNM đơn thuần.³

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi đo thể tích trung bình của khối u trên CHT/CLVT là $11,08 \pm 8,33$, còn đo trên PET/CT thì thể tích trung bình tăng lên thành $16,5 \pm 15,4$. Khi xác định các thể tích xạ trị, chúng tôi lấy theo thể tích của CHT/CLVT, hình ảnh PET/CT để đối chiếu tổn thương, do tính chất tán xạ mạnh của tế bào UTVH. Theo một nghiên cứu của Shen Chunying và CS (2008) trên 154 người bệnh UTVH thấy thể tích trung bình của khối u là $14,5 \text{ cm}^3$ đối với bệnh T1, $23,3 \text{ cm}^3$ đối với T2, $35,8 \text{ cm}^3$ đối với bệnh T3 và $50,9 \text{ cm}^3$ đối với bệnh T4 ($P < 0,05$).⁷⁹ Liang và CS báo cáo thể tích u và hạch di căn của 455 người bệnh UTVH trong đó 69% ở giai đoạn III-IVB. Thể tích trung bình của giai đoạn T1 là $12,7 \text{ cm}^3$ (giới hạn $0,3-69,2 \text{ cm}^3$), giai đoạn T2 là $18,9 \text{ cm}^3$ (giới hạn $3,2-40 \text{ cm}^3$), giai đoạn T3 là $30,7 \text{ cm}^3$ (giới hạn $2,4-122,5 \text{ cm}^3$), giai đoạn T4 là $68,7 \text{ cm}^3$ (giới hạn $4,1-275,3 \text{ cm}^3$). 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^3 (giới hạn $0-72,9 \text{ cm}^3$), giai đoạn N2 là $18,4 \text{ cm}^3$ (giới hạn $0,3-107,5 \text{ cm}^3$),

giai đoạn N3 là 44,7 cm³ (giới hạn 2,4-184 cm³). Thể tích hạch di căn tăng theo giai đoạn N, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Trung bình, thể tích khối u đối với giai đoạn I là 11,1 cm³, giai đoạn II là 22,5 cm³, giai đoạn III là 40,6 cm³, giai đoạn IV là 77,5 cm³. Thể tích u tăng theo giai đoạn bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).⁸⁰

Đặc điểm di căn của hạch cổ, theo nghiên cứu, số NB có 1 hạch cổ chiếm 22%, 2-3 hạch chiếm 27%, ≥ 3 hạch chiếm 41%. Nói chung số lượng hạch cổ phân bố đều cho các nhóm NB, điều này cho thấy ung thư vòm họng có sự di căn hạch từ giai đoạn rất sớm, vùng đầu cổ có sự phân bố dày đặc các nhóm hạch bạch huyết cũng như sự dẫn lưu bạch huyết chằng chịt tại khu vực này. Một nghiên cứu đa trung tâm được báo cáo năm 2012 trên 2920 người bệnh UTVH đều được chụp CHT nhằm phân tích mức độ di căn hạch vùng của từng khu vực. Kết quả là: 85% các trường hợp UTVH được phát hiện có hạch cổ. Các khu vực thường gặp nhất bao gồm hạch sau hầu (69%) và hạch bạch huyết nhóm II (70%). Các chặng hạch III, IV và V lần lượt là 45%, 11% và 27%. Nhóm hạch có nguy cơ thấp bao gồm hạch thượng đòn, các nhóm IA/IB và VI, và các nhóm mang tai với tỷ lệ xuất hiện lần lượt là 3%, 0% và 1%.⁸¹ Nghiên cứu của chúng tôi, nhóm hạch sau hầu xuất hiện nhiều nhất với 45 NB chiếm 66,2%, sau đó là hạch cổ nhóm 2 có 34 NB xuất hiện hạch chiếm 50% còn lại là các nhóm hạch I, nhóm III và nhóm V. Phát hiện hạch di căn trong nghiên cứu của chúng tôi được đánh giá trước điều trị bằng chụp CHT, CLVT vùng đầu cổ có cản quang sau đó NB được chụp PET/CT để chẩn đoán chính xác giai đoạn và lập kế hoạch điều trị IMRT. Theo nghiên cứu của Lee và cộng sự, 30% trong số 189 NB được xạ trị nhưng không xạ dự phòng với những NB giai đoạn N0, sau đó xuất hiện hạch cổ tái phát sau 1 thời gian theo dõi. 70% xuất hiện hạch nhóm II, 69,4% xuất hiện hạch sau hầu. Điều đó cho thấy khả năng di căn hạch rất

lớn của UTVH ngay cả khi bệnh ở giai đoạn sớm. Lý do tỷ lệ xuất hiện hạch trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu khác là do đối tượng nghiên cứu chúng tôi chọn giai đoạn II-III, trong đó có 7 NB ở giai đoạn IIIA chưa xuất hiện hạch trên lâm sàng và cận lâm sàng chiếm tỷ lệ 10,3%, tuy vậy do nguy cơ hạch tái phát sau điều trị như thống kê ở trên nên những NB này vẫn được điều trị xạ trị dự phòng toàn hệ thống hạch cổ như đã mô tả trong phần phương pháp nghiên cứu.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Thực hiện điều trị

4.2.1.1. Liệu xạ tại các thể tích xạ trị

Kiểm soát tốt bệnh bằng kỹ thuật xạ trị thông thường đã được chấp nhận, tuy nhiên, liều lượng không thích hợp cho các bộ phận lân cận của vòm họng đến các cấu trúc quan trọng như giao thoa thị giác, tủy sống và tổ chức não có thể làm giảm sự kiểm soát bệnh tại vùng. Đáp ứng xạ trị của giai đoạn T1 và T2 dao động từ 76,6% đến 93%, tỷ lệ kiểm soát tại vùng từ 58% đến 79% ở người bệnh UTVH tiến triển tại vùng được điều trị xạ trị thông thường. Tuy vậy, chiếu xạ liều cao bằng cách sử dụng xạ thông thường có liên quan đến nguy cơ quá liều do liều điều trị cao. Trong khi liều gây các tác dụng phụ cấp tính như viêm niêm mạc và phản ứng viêm da thường có giới hạn và có thể giảm dần độc tính bằng việc chăm sóc tại chỗ, các tác dụng muộn như teo da, xơ cứng da, mất thính lực và nặng hơn là hoại tử thùy thái dương và tổn thương tủy sống thường là vĩnh viễn. Việc áp dụng xạ trị điều biến cường độ liều xạ (IMRT) giải quyết một phần lớn cho vấn đề này, UTVH đòi hỏi phải đạt liều bao phủ tại các thể tích xạ trị gồm cả khối u và dự phòng hầu như tất cả các nhóm hạch vùng đầu cổ nhưng phải bảo vệ các cấu trúc mô lành nhiều hơn. Vì vậy, lập kế hoạch xạ trị UTVH phức tạp và cần nhiều thời gian hơn. Trong xạ trị điều biến liều

nói chung, liều chỉ định tại khối u nguyên phát là 69,96Gy-70Gy, tuy nhiên liều xạ trị trung bình thực sự trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác đều cao hơn. Liều trung bình tại GTV nghiên cứu của chúng tôi là 73,42Gy. Theo Kwong, liều trung bình tại GTV là 71,3Gy, Dmax là 78,9Gy và Dmin là 65,6Gy.⁸² Theo Xu, liều trung bình tại GTV là 74,1Gy. Trong một số các nghiên cứu cho thấy, cần có ít nhất 95% PTV đạt liều chỉ định.⁸³ Đây cũng là giới hạn đã được quy định trong đánh giá kế hoạch xạ trị của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, liều trung bình tại PTV70 là $71,36 \pm 6,30$ Gy, tại PTV60 là $67,71 \pm 2,30$, tại PTV54 là $58,09 \pm 2,10$.

Theo Lin, nghiên cứu 323 người bệnh với kỹ thuật IMRT, tổng liều tại PTV khối u là 69,75Gy trong 31 phân liều, tương đương với 2,25Gy/phân liều, vùng nguy cơ cao PTV60,45Gy chỉ bao gồm toàn bộ vòm họng tương đương 1,95Gy/phân liều; PTV55,8 Gy tại vùng nguy cơ thấp (gồm cửa mũi sau, phần sau xoang hàm, xoang sàng hố chân bướm khẩu cái, khoang cận hầu, 1/3 trước dốc nền, phần thấp xoang bướm, hạch cổ nhóm II, III, IV, V, VII) tương đương 1,8Gy/phân liều. Nghiên cứu cho kết quả, liều trung bình tại PTV69,75 là 72,3Gy (63,1Gy - 78,8Gy), liều trung bình tại PTV60,45 là 69,3Gy (56,1Gy - 76,5Gy), liều trung bình tại PTV55,8 là 65,83Gy (60,9Gy - 74,1Gy).⁸⁴ Liều trung bình ở các vùng thể tích nguy cơ cao và thấp đều cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Theo Chong Zhao (2004) nghiên cứu trên 60 người bệnh UTVH trong đó có 45 NB ở giai đoạn III nhận được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT thì liều xạ trung bình tại GTV u là 71,21 Gy với liều chỉ định là 68Gy,⁸⁵ như vậy là thấp hơn liều xạ mà thể tích khối u thô nhận được trong nghiên cứu của chúng tôi, với liều chỉ định PTV60 và PTV54 lần lượt nhận được liều trung bình là 67,59Gy và 61,42Gy với độ bao phủ 95% thể tích chỉ định như vậy là

tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với độ bao phủ vùng thể tích chỉ định là 95%.

Như vậy là với liều xạ trung bình vào các thể tích chỉ định GTV, PTV70, PTV60, PTV54 thì liều xạ mà NB nhận được trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác về liều xạ trong các thể tích điều trị.

4.2.1.2. Liều xạ tại các cơ quan nguy cấp

Liều xạ tại tổ chức nguy cấp thuộc hệ thần kinh

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, liều tại các tổ chức nguy cấp thuộc hệ thần kinh đạt được tương đối về liều giới hạn, liều xạ đều nhỏ hơn hoặc không vượt quá cao so với liều giới hạn mà các tổ chức nguy cấp có thể chịu đựng được. So với các tác giả Lin⁸⁶ và Guo⁸⁷, liều tại các tổ chức nguy cấp đều tương đương. Tỷ lệ hoại tử thùy thái dương trong xạ trị UTVH bằng kỹ thuật 2D-3D vào khoảng 1%-9% và liên quan tới sự quá liều vào thùy thái dương.^{76,88,89} Theo Lee và cộng sự nghiên cứu trên 1032 người bệnh UTVH được xạ trị bằng KT 2D-3D, tỷ lệ hoại tử thùy thái dương là 5%, trong đó một nửa là có triệu chứng.⁹⁰ Theo tác giả Lang thì liều xạ an toàn đối với thùy thái dương là <70Gy đối với điều trị IMRT. Theo tác giả Wang, tỷ lệ hoại tử thùy thái dương khi xạ bằng kỹ thuật IMRT là 0,4%, nhưng chỉ độ 1.⁹¹ Nghiên cứu của chúng tôi liều trung bình tại thùy thái dương 2 bên khá cao so với một số nghiên cứu khác, điều này hoàn toàn do vị trí của khối u và giới hạn thể tích PTV60 và đặc biệt là GTV, do đó khó đạt được liều tại thùy thái dương dưới 65Gy. Hoại tử thùy thái dương thường xuất hiện muộn sau khoảng 2-3 năm sau xạ trị, tại thời điểm này chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào bị hoại tử thùy thái dương qua kết quả chụp CHT sọ não cũng như đối chiếu lâm sàng. Liều xạ tại tủy sống trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu của Guo và Lin, tuy nhiên khi khảo sát lại, liều cao hơn chỉ tập trung vào

V30 trong trường chiếu của tủy sống, do đó đến thời điểm này, chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp nào có độc tính muộn là viêm tủy sống.

Do toàn bộ tai trong nằm rất gần với thể tích xạ trị chỉ định UTVH, thậm chí với giai đoạn muộn như T3, ốc tai có thể nằm một phần hay hoàn toàn trong thể tích GTV hoặc PTV70. Nếu xạ trị liều cao vào ốc tai sẽ dẫn giảm thính lực, đây là tổn thương không có khả năng hồi phục, vì vậy giới hạn liều xạ vào ốc tai là rất cần thiết. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều trung bình tại tai trong bên trái là $41,95 \pm 6,45$ Gy, thấp nhất là 10,38 Gy, cao nhất là 63,99 Gy; tai trong phải là $42,36 \pm 3,26$ Gy, thấp nhất là 33,1 Gy, cao nhất là $62,36 \pm 3,26$ Gy. Sở dĩ có khoảng cách rất lớn giữa liều cao nhất và liều nhỏ nhất tại ốc tai là do nhiều trường hợp tổn thương của khối u xâm lấn khá rộng nên liều xạ chỉ định cũng phải bao trùm theo khối u. Tuy một số người bệnh có liều trung bình ốc tai vượt quá mức 45Gy nhưng thường vẫn đảm bảo yêu cầu V55 dưới 5%. Nghiên cứu của tác giả Zhang trên người bệnh UTVH được xạ trị kỹ thuật IMRT cho kết quả liều trung bình tại ốc tai cùng bên có khối u là $46,2 \pm 11,34$ Gy, ốc tai đối bên là $43,9 \pm 9,45$ Gy.⁹² Nghiên cứu của tác giả Yao cho thấy, liều trung bình tại ốc tai tăng theo kích thước của khối u, khối u càng lớn, liều tại ốc tai càng lớn. Với khối u dưới 20 cm³, 20 đến dưới 40 cm³, 40 đến dưới 60 cm³ và từ 60 cm³ trở lên, liều trung bình tại ốc tai lần lượt là $43,85 \pm 5,90$ Gy; $50,02 \pm 9,76$ Gy; $54,20 \pm 10,20$ Gy; $61,19 \pm 9,60$ Gy.⁹³

Liều xạ tại một số cơ quan nguy cấp ngoài hệ thần kinh

Liều trung bình tại các tổ chức nguy cấp đều thấp hơn liều khuyến cáo trừ liều trung bình tại khoang miệng.

- Khoang miệng: Viêm niêm mạc miệng do xạ trị là độc tính hay gặp trong xạ trị ung thư vùng đầu cổ, là độc tính giới hạn liều chính của xạ trị. Đây cũng là nguyên nhân chủ yếu gây gián đoạn xạ trị, vì vậy giới hạn liều tại

khoang miệng là việc rất cần thiết. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, liều trung bình tại khoang miệng là $42,20 \pm 5,99$ Gy, cao nhất là 75,72Gy, thấp nhất là 25,05Gy. Kết quả này vượt quá giới hạn về liều trung bình tại khoang miệng là 40Gy. Tuy nhiên để tránh hoàn toàn khoang miệng là nhiệm vụ bất khả thi do khoang miệng nằm một phần trong thể tích PTV60 đối với các trường hợp hạch cổ nhóm I, nhóm II và nằm hoàn toàn trong thể tích PTV54 của tất cả các giai đoạn bệnh UTVH.

- Tuyến mang tai: Đối với xạ trị UTVH, bảo vệ tuyến mang tai là yêu cầu quan trọng hàng đầu, xạ trị vào tuyến mang tai có thể gây ra độc tính khô miệng làm ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của người bệnh. Liều tại các tổ chức nguy cấp trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn là do người bệnh được lựa chọn ở giai đoạn sớm hơn so với các nghiên cứu khác, trong khi nghiên cứu của Rui Guo và CS⁹⁴ chọn người bệnh ở cả 4 giai đoạn, với người bệnh có hạch cổ cao, liều tại thùy sâu tuyến mang tai sẽ tăng cao. Liều trung bình tại tuyến mang tai trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn so với nghiên cứu của Johnston và cộng sự là 31,37 Gy (23,47-35,52 Gy).⁹⁵ Khi khảo sát liều, chúng tôi thấy rằng đối với $D_{max} > 30$ Gy trong tất cả các trường hợp đều nằm ở thùy sâu của tuyến mang tai với thể tích chịu liều cao $< 30\%$ thể tích của tuyến. Theo nghiên cứu của tác giả Kwong, liều trung bình tại tuyến mang tai là 38,8Gy dao động từ 32,0-46,1Gy. Trung bình 50% tuyến mang tai nhận liều $> 36,4$ Gy và 66,1% tuyến mang tai nhận liều > 25 Gy. Theo Eisbrush và cộng sự nghiên cứu sự liên quan giữa lưu lượng nước bọt và liều xạ trị tại tuyến mang tai, ngưỡng liều trung bình 24Gy thì không cần kích thích để tiết nước bọt và ngưỡng 26Gy cần kích thích để tiết nước bọt.⁹⁶ Nghiên cứu đánh giá chức năng tuyến nước bọt sau xạ trị trên 222 người bệnh ung thư vùng đầu cổ cho thấy, TD50 (liều xạ trị vào toàn bộ tuyến mang tai gây khả năng độc tính 50% cơ quan) của tuyến nước bọt mang tai khoảng 40Gy, gây giảm tiết nước bọt dưới 25%. Với liều

25-30 Gy, khả năng độc tính tuyến nước bọt khoảng 17-26% sau 1 năm. Đây được xem như là nghiên cứu lớn nhất cho đến thời điểm báo cáo đánh giá chức năng tuyến mang tai 1 năm sau xạ trị.⁹⁷ Đa số các nghiên cứu liều trung bình tại TMT đều cao hơn ngưỡng liều 26Gy. Do thể tích CTV và PTV60 sát với tuyến mang tai, vì vậy nếu muốn liều trung bình tuyến mang tai xuống 26Gy thì rất khó để đảm bảo yêu cầu tối thiểu 99% của CTV60 đạt liều 55Gy. Tuy nhiên, với kỹ thuật xạ trị IMRT liều tại tuyến mang tai thấp hơn hẳn so với kỹ thuật 3D-CRT. Theo Camil Mireştean và cộng sự (năm 2017), với xạ kỹ thuật 3D-CRT, liều trung bình tại tuyến mang tai trái là 55,97Gy, tuyến mang tai phải là 55,79Gy.⁹⁸

4.2.1.3. Liều chiếu xạ

Toàn bộ NB trong nghiên cứu của chúng tôi đều nhận đủ liều xạ 70Gy theo kế hoạch, gián đoạn điều trị trung bình 2 tuần. Qua tìm hiểu kỹ thì nguyên nhân gián đoạn điều trị đa số là do máy xạ hỏng, nghỉ lễ, nghỉ với lý do ngoài chuyên môn, chỉ có 16 NB nghỉ hơn 2 tuần là do biến chứng cấp như viêm miệng, hạ bạch cầu... IMRT được phân phối thành 33 phân liều bằng cách sử dụng kỹ thuật tăng cường liều xạ tích hợp đồng thời.⁹⁹ Thể tích mục tiêu lập kế hoạch của người bệnh toàn bộ (PTV70) nhận được 70Gy trong 2,12Gy/phân liều, vùng thể tích lâm sàng nguy cơ cao (PTV59,4) nhận được 59,4Gy trong 1,8Gy/phân liều và vùng lâm sàng nguy cơ thấp hơn (PTV54) 54Gy ở 1,64Gy/phân liều. Xạ trị được thực hiện hàng ngày từ thứ Hai đến thứ Sáu trong vòng 33 ngày. Các hạch cổ dưới có thể được đưa vào các trường chiếu IMRT mở rộng với liều 50,4Gy được sử dụng với 1,8Gy/phân liều. Đây cũng là lý do mà chúng tôi chọn người bệnh UTVH giai đoạn IIB-III để đưa vào nghiên cứu, vì nếu chọn NB ở giai đoạn muộn hơn thì kế hoạch sử dụng liều tăng cường tích hợp sẽ thất bại do sự thay đổi lớn về thể tích của khối u hoặc hạch có thể xảy ra trong quá trình xạ trị dẫn đến phải tính toán lại kế hoạch xạ

trị. So sánh với các nghiên cứu khác với phác đồ tương tự chúng tôi thấy tỷ lệ xạ trị đủ liều đều rất cao: tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh 98,3%, Trần thị Kim Phượng 96,7%, liều xạ trung bình ở nhóm cisplatin liều cao và liều thấp hàng tuần theo Lee (2015) lần lượt là $67,3 \pm 10$ Gy và $68,3 \pm 8,1$,¹⁰⁰ của tác giả Kim (2008) lần lượt là $68,2 \pm 5,5$ và $68,4 \pm 6$ Gy.¹⁰¹

Nghiên cứu của Lê chính Đại năm 2000- 2003 tại Bệnh viện K dùng phác đồ HXĐT đồng thời với Cisplatin $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$ từ tuần 1-6 và không dùng hóa chất hỗ trợ với 128 người bệnh HXĐT đồng thời và 126 NB xạ trị đơn thuần. Trong đó 100% số NB được xạ trị đủ liều dự kiến ở cả hai nhóm. Nghiên cứu không ghi nhận gián đoạn điều trị.⁵⁵ Năm 2009 Trần Hùng nghiên cứu trên 138 NB được điều trị năm 2007 theo phác đồ HXĐT với cisplatin $100\text{mg}/\text{m}^2$ da cơ thể ngày 1,22 và 43 của quá trình xạ trị, có hóa chất hỗ trợ. Chỉ có 128 người bệnh chiếm 92,8% số NB được điều trị đủ liều xạ dự kiến. Trong số những người bệnh được xạ trị đủ liều thì gián đoạn điều trị trên 14 ngày là 77 NB chiếm 60,2%.¹⁰²

4.2.1.4. Hóa xạ trị

Theo ghi nhận của chúng tôi trong số 68 người bệnh được điều trị, có 53 người bệnh (chiếm 77,9%) hoàn thành đủ 6 chu kỳ cisplatin $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$ như theo kế hoạch điều trị. Có 7 người bệnh (10,3%) nhận 5 chu kỳ cisplatin và 7 người bệnh (10,3%) nhận 4 chu kỳ cisplatin. Tỷ lệ người bệnh nhận từ 4 chu kỳ cisplatin là 98,5%. Có thể thấy tỷ lệ này khá cao khi so sánh với tỷ lệ hoàn tất hóa trị của một số nghiên cứu khác như nghiên cứu RTOG 9117 của Al-Sarraf¹⁰³ sử dụng cisplatin liều cao mỗi 3 tuần đồng thời với xạ trị (70%), nghiên cứu Queen Mary của Lee và cs¹⁰⁴ sử dụng kết hợp hóa xạ trị đồng thời với đa chất đồng thời với xạ trị (67%), nghiên cứu 0099 của Al-Sarraf,⁴² sử dụng hóa-xạ trị đồng thời + hóa trị hỗ trợ (63%), nghiên cứu SQN01 của Wee và cs⁵² sử dụng cisplatin mỗi 3 tuần đồng thời với xạ trị

+ hóa trị hỗ trợ (71%), và nghiên cứu Thâm Quyên của Chen và ⁵³ sử dụng cisplatin mỗi tuần đồng thời với xạ trị + hóa trị hỗ trợ (68%). Đặc biệt, khi so sánh với nghiên cứu CUHK của Chan và cs³⁶ thực hiện hóa-xạ trị đồng thời với cisplatin 40 mg/m²/tuần x 7 chu kỳ, thì tỷ lệ hoàn tất hơn 4 chu kỳ trong nghiên cứu này chỉ là 78%, trong khi đó kết quả của chúng tôi là 98,5%. Cũng với phác đồ tương tự như của chúng tôi nhưng NB được xạ trị bằng máy cobalt và liều cisplatin hàng tuần là 30mg/m² da, tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh có kết quả với 103 người bệnh (85,1%) hoàn tất đủ 6 chu kỳ cisplatin 30 mg/m²/tuần như theo kế hoạch điều trị. Có 10 người bệnh (8,3%) nhận 5 chu kỳ cisplatin và 8 người bệnh (6,6%) nhận 4 chu kỳ cisplatin. Tỷ lệ người bệnh nhận hơn 4 chu kỳ cisplatin là 93,4%.⁵⁶ Kết quả này phản ánh phần nào độ dung nạp của phác đồ hóa-xạ trị đồng thời bằng cisplatin liều thấp mỗi tuần có thể cao hơn các phác đồ phối hợp hóa-xạ trị đồng thời khác, nhất là đối với phác đồ hóa xạ trị với cisplatin liều 100mg/m² da mỗi 3 tuần. Mặt khác, tỷ lệ hoàn thành phác đồ này cao hơn các nghiên cứu khác cũng có thể là nhờ các loại thuốc dự phòng các độc tính cấp trong điều trị như hạ hồng cầu, hạ bạch cầu. Hiện nay những người bệnh có yếu tố nguy cơ với các độc tính trên có thể được dung liều thuốc dự phòng, mặt khác với xạ trị IMRT thì tổng thể tích mô cơ thể nhận liều xạ so với xạ trị 2D-3D đã được giảm đáng kể. Do đó, các độc tính cấp trên lâm sàng cũng đã được cải thiện đáng kể nên tỷ lệ tuân thủ phác đồ điều trị cũng tăng lên.

4.2.1.5. Hóa trị bổ trợ

Theo thiết kế nghiên cứu của chúng tôi, với những NB không thể hoàn thành đủ 6 CK hóa chất trong quá trình xạ trị thì vẫn được xạ trị đủ liều lên 70Gy, hóa trị bổ trợ chỉ áp dụng cho những người bệnh sau hóa xạ trị đồng thời còn tồn thương u hoặc hạch trên lâm sàng và cận lâm sàng do đó tỷ lệ người bệnh được hóa trị bổ trợ chiếm 23,5%, tương ứng với tỷ lệ

NB đáp ứng một phần với điều trị và các NB có đáp ứng hoàn toàn mà có nguy cơ cao (EBV trước điều trị rất cao, thể tích u lớn, số lượng hạch nhiều...). Trong số những NB cần phải truyền hóa chất hỗ trợ thì 100 đạt được 2-3 chu kỳ hóa chất hỗ trợ. Từ kết quả này chúng tôi thấy NB dung nạp tốt với hóa chất sau khi đã thực hiện 6 chu kỳ HXĐT.

4.2.1.6. Chỉ số toàn trạng

Chỉ số toàn trạng phản ánh sự ảnh hưởng của bệnh và các phương pháp điều trị thông qua các triệu chứng. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận chỉ số PS thấp nhất ở mọi thời điểm điều trị và thấy có sự thay đổi đáng kể qua từng giai đoạn điều trị của NB. Trong khi điều trị đa số NB có chỉ số toàn trạng với PS=1 và 2 với 88,2%, có 8 NB với PS=0. Tuy nhiên sau điều trị thì 100% số NB bị ảnh hưởng bởi điều trị trong đó có 6 NB chuyển PS=3 nên phải gián đoạn điều trị khá lâu (>3 tuần), nhưng sau khi được chăm sóc tốt thì toàn bộ số NB này đều được xạ trị đủ liều dự kiến và một số hoàn thành phác đồ hóa xạ trị.

4.2.1.7. Giá trị của EBV- DNA trước và sau điều trị

Theo nhiều nghiên cứu, nồng độ EBV-DNA trong huyết thanh trước và sau điều trị có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh và đánh giá điều trị. Nồng độ EBV-DNA huyết tương cao trước điều trị là yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm khả năng đáp ứng với điều trị và tỉ lệ sống thêm ở người bệnh. Ngược lại nồng độ EBV-DNA huyết thanh thấp trước điều trị là yếu tố tiên lượng tốt, làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị và cải thiện thời gian sống thêm của người bệnh.^{105,106} Trong nghiên cứu của chúng tôi, số NB có nồng độ EBV-DNA huyết thanh ≥ 100 copies/ml trước điều trị là 77,9%. Nồng độ dưới 100 copies/ml là 22,1% (nồng độ trung bình trong nghiên cứu là $9995 \pm 16,374$ copies/ml). Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chen (2015) tại Trung Quốc với 77,0% người bệnh có nồng độ EBV-DNA huyết thanh ≥ 100 copies/ml trước điều trị.⁷⁴

Nồng độ EBV-DNA sau điều trị là yếu tố dự báo khả năng tái phát và nguy cơ di căn xa. Thời điểm xét nghiệm định lượng nồng độ EBV-DNA sau điều trị thường cùng với thời điểm đánh giá kết quả điều trị. Trong nghiên cứu này, phù hợp với thực tiễn lâm sàng, sau khi kết thúc điều trị khoảng 1 tháng, bác sĩ lâm sàng sẽ tiến hành đánh giá đáp ứng của người bệnh dựa trên các triệu chứng cơ năng, thực thể, nội soi vòm mũi họng, siêu âm hạch cổ, các kết quả chẩn đoán hình ảnh như CLVT, CHT, các xét nghiệm chất chỉ điểm u và định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị 100% NB có nồng độ EBV-DNA huyết thanh <100 copies/ml. Có thể thấy, nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị đã thay đổi rõ rệt. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị. Kết quả này phù hợp với kết quả của Đào Văn Tú (2012) tại bệnh viện K với 64,7% người bệnh nồng độ EBV-DNA huyết thanh ≥ 300 copies/ml với nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị¹⁰⁷ hay nghiên cứu của Zhao (2015) với 70,64% người bệnh nồng độ EBV-DNA huyết thanh ≥ 300 copies/ml với nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị và sau điều trị tỷ lệ này giảm xuống còn 26% ($p < 0,001$).¹⁰⁸

4.2.2. Đáp ứng điều trị

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận vào thời điểm 1 tháng sau khi kết thúc xạ trị, đáp ứng toàn bộ tại u và hạch là 100% trong đó đáp ứng hoàn toàn tại u là 59 NB chiếm 86,7%, đáp ứng một phần có 9 NB chiếm là 13,3%, tại hạch tương ứng là 51 NB (83,6%) và 10 NB (16,4%). Thời điểm sau khi xạ trị 4 tháng, là thời điểm mà những NB được hóa trị hỗ trợ đã kết thúc sau 1 tháng thì đáp ứng điều trị hoàn toàn tại u và hạch lần lượt là 100% và 97,1%, chỉ còn 2 NB còn hạch cổ tồn dư trên khám lâm sàng và cận LS và hết hoàn toàn sau khi khám lại 3 tháng sau khi ra viện, đáp ứng chung của nghiên cứu là 97,1%. NB được nội soi tai mũi họng, chụp CHT/CLVT vùng đầu cổ, siêu âm vùng cổ kiểm tra hạch còn tồn dư sau điều trị. Bệnh được coi là đáp ứng hoàn toàn khi soi vòm

không còn dấu hiệu của u, không còn hạch trên siêu âm, một số trường hợp nghi ngờ khi vẫn còn tổn thương loét tại vòm nhưng làm xét nghiệm tế bào học thì cho kết quả âm tính, số người bệnh đáp ứng một phần khi còn tổn thương trên nội soi, trên chẩn đoán hình ảnh siêu âm, CHT/CLVT (trên CHT/CLVT có độ nhạy cao lên đến 87,1%).¹⁰⁹ Không có trường hợp nào bệnh tiến triển và không thay đổi. Tuy nhiên, 2 NB còn hạch sau điều trị cũng hết sau 6 tháng khám lại.

Theo Al- Sarraf đánh giá đáp ứng điều trị bao gồm theo dõi bằng chụp CLVT hoặc CHT, đánh giá đáp ứng theo AGCC. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 49%, ở nhóm xạ trị đơn thuần tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 36%.⁴ Theo nghiên cứu của Wee và cộng sự trên 111 NB giai đoạn II đến IV tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 86,5% và đáp ứng một phần là 4,5%, thời điểm đánh giá là 4 tháng sau xạ trị. Ở nhóm xạ trị đơn thuần, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 80,9% và đáp ứng một phần là 6,4%. Nghiên cứu không có kết luận về sự khác biệt giữa hai nhóm này.⁵² Trong nghiên cứu trên 249 người bệnh UTVH giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40mg/m² hàng tuần trong 7 tuần theo sau hóa trị hỗ trợ 3 chu kỳ PF, trong đó 43% NB được xạ trị IMRT. Chen và cộng sự 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.¹¹⁰ Nghiên cứu hồi cứu của Tham và cộng sự trên 195 NB điều trị IMRT, với 63% giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin có hóa trị hỗ trợ hoặc tân hỗ 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 NB đáp ứng một phần đều ở giai đoạn T4.¹¹¹ Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại hạch là 100%.¹¹¹ Nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao trên 97,1%, 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 IMRT nói riêng trong UTVH giai đoạn tiến triển.

Theo nghiên cứu của Lê Chính Đại dùng phác đồ hóa xạ trị đồng thời cisplatin 30mg/m² tuần 1 đến tuần 6 và không dùng hóa trị hỗ trợ trên 128 NB

giai đoạn III, IV, đánh giá đáp ứng theo WHO, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 74,2%, đáp ứng hoàn toàn ở nhóm xạ trị đơn thuần là 71,43%, thời gian sống thêm sau 30 tháng đạt 80%.⁵⁵ Như vậy, đây là phác đồ điều trị tương tự như phác đồ của chúng tôi trong giai đoạn điều trị HXĐT đồng thời, nếu chỉ so sánh tỷ lệ thô thì đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Nghiên cứu của Trần Hùng (đáp ứng hoàn toàn là 93,8%, đáp ứng 1 phần là 1,6%, bệnh tiến triển là 4,7%).

Kết quả nghiên cứu của tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là tỷ lệ đáp ứng gộp chung của u nguyên phát và hạch, có 91 người bệnh đáp ứng hoàn toàn cả u và hạch, chiếm 75,2%, trong khi đó ở nhóm xạ trị đơn thuần, có 62 trường hợp đáp ứng hoàn toàn, chiếm 54,4%. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần. Tuy nhiên tỷ lệ này cũng thấp hơn tỷ lệ đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do kỹ thuật xạ của chúng tôi sử dụng IMRT.⁵⁶ Trần Thị Kim Phượng nghiên cứu trên nhóm NB khá tương đồng và hóa trị phối hợp với liệu cisplatin 30mg/m² đã thấy kết quả đáp ứng hoàn toàn đạt 93,5%, tuy nhiên kỹ thuật xạ dùng cho nghiên cứu là 3D-CRT.⁵⁷ Cũng với phác đồ điều trị như vậy trên đối tượng các người bệnh UTVH giai đoạn III-IV sử dụng xạ trị 3D-CRT, Phạm Tiến Chung cũng đưa ra kết quả đáp ứng điều trị chung lên đến 96,5%.⁷ Nhiều nghiên cứu khác cũng rút ra các nhận định về đáp ứng điều trị tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. So với xạ trị đơn thuần thì các phác đồ phối hợp hóa xạ trị đồng thời dù là hóa trị tân bổ trợ, bổ trợ hay hóa-xạ trị đồng thời đều cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn xạ trị đơn thuần. Điều này nói lên bản chất nhạy cảm hóa trị của các ung thư vòm họng, đồng thời cho thấy tác động hiệp lực của hóa trị khi phối hợp với xạ trị. Hơn nữa, typ mô bệnh học trong toàn bộ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều là ung thư biểu mô không biệt hóa, đáp ứng tốt với hóa trị và xạ trị hơn các thể mô bệnh học khác.

Khi xem xét về tỷ lệ đáp ứng sau điều trị của từng giai đoạn u và hạch thì chúng tôi thấy không có sự khác biệt nhiều giữa các giai đoạn trong nghiên cứu này. Có thể do sự lựa chọn đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tương đối đồng nhất và khá gần nhau giữa các giai đoạn

Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giữa các nghiên cứu

| Nghiên cứu | Phác đồ | Số NB | Tỷ lệ đáp ứng |
|----------------------------------|--|--------------|----------------------|
| Al- Sarraf RTOG-8117 1990 | HXĐT cisplatin 100mg/m ² mỗi 3 tuần | 27 | 89 |
| VGH Đà Loan 12/93-11/99 | cisplatin/5FU+XT | 141 | 100 |
| CUKH của Chan 4/94-11/99 | Cisplatin 40mg/m ² +XT | 174 | 87,8 |
| Lin và CS 2003- Đà loan | HXĐT | 141 | 95 |
| Wee và CS 2005 | HXĐT | 111 | 83 |
| Thâm Quyển 7/02-9/05 | Cisplatin 40mg/m ² da hàng tuần +XT | 158 | 84,5 |
| NPC1 2009 | HCBT- Cisplatin 30mg/m ² da hàng tuần +XT | 121 | 89 |
| Đặng Huy Quốc Thịnh 2012 | Cisplatin 30mg/m ² da hàng tuần +XT | 121 | 75,2 |
| Ngô Thanh Tùng và CS 2014 NPCIII | Cisplatin 30mg/m ² da hàng tuần +XT | 89 | 91 |
| Phạm Tiến Chung 2018 | Cisplatin 30mg/m ² da hàng tuần +XT | 85 | 96,5 |
| NC này | Cisplatin 40mg/m ² da hàng tuần +XT | 68 | 97,1 |

4.2.3. Kết quả sống thêm

Kết quả của chúng tôi về sống thêm, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 60 NB còn sống 8 NB đã tử vong, trong số NB tử vong có 1 người chết do COVID, có 1 người chết do tai nạn giao thông, còn lại do bệnh tái phát

và di căn, các nguyên nhân chết này chúng tôi cũng coi như là 1 biến cố trong theo dõi sống thêm. Dựa vào kết quả thu được và tính toán theo phương pháp Kaplan- Meier trên phần mềm SPSS 20.0. Tại thời điểm 36 tháng, hơn nửa số người bệnh 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 qua theo dõi thời gian dài nhất lên đến 49,6 tháng, chúng tôi đã tính được thời gian sống thêm toàn bộ trung bình: $34,4 \pm 9,2$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ: 12 tháng (97%), 24 tháng (91,1%), 36 tháng (88%), 48 tháng là 82,2%. Thời gian sống thêm trung bình không bệnh là $33,0 \pm 10,7$ tháng, sống thêm không bệnh: 12 tháng (92,6%), 24 tháng (85,2%) và 36 tháng (80,7%).

So sánh với xạ trị đơn thuần, chúng tôi thấy XT đơn thuần tuy kết quả đáp ứng khá tốt nhưng chưa đủ với UTVH giai đoạn này khi cho các kết quả sống thêm thấp hơn. Kết quả NC của Nguyễn Hữu Thới (1995) thì qua các GD 1955-1961 theo dõi trên 232 người bệnh tỷ lệ sống thêm 3 năm là 28,4% và 5 năm là 15,5%. Từ 1961-1980 trên 3440 người bệnh tỷ lệ sống thêm 5 năm là 33%, 8-9 năm là 20%. Từ năm 1983-1986, tỷ lệ sống thêm 3 năm là 42,6%, toàn bộ số NB này được xạ trị đơn thuần cho tất cả các giai đoạn.¹¹² Ngô Thanh Tùng (2001) NC trên 367 người bệnh từ năm 1993-1995, tỷ lệ sống thêm 3 năm là 49,9%, 5 năm là 33%. Thời gian sống thêm trung bình là 40,5 tháng, thời gian sống thêm không bệnh 3 năm là 39,2%, 5 năm là 28,6%.¹¹³ Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) NC so sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời NPC II theo hướng dẫn của FNCA với xạ trị đơn thuần cho kết quả: Sống thêm toàn bộ 03 năm ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 80,6% so với 72,9%. Sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 64% so với 47,1%. Sự khác biệt này là có ý nghĩa ($p = 0,0032$).⁵⁶ Heng (1999) xạ trị đơn thuần cho người bệnh UTVH giai đoạn I-IVB (UICC/AJCC 1997), trong đó người bệnh giai đoạn IIB có 5 năm STTB đạt 74%.¹¹⁴ Theo Chua

(2003), tỷ lệ sống thêm không tái phát là 60%, sống thêm không tái phát tại chỗ 51,5%, tại vùng là 93% sống thêm không di căn xa 10 năm ở NGƯỜI BỆNH UTVH giai đoạn II xạ trị đơn thuần 2D là 64%. Trong số này, các NB T1-T2N1 có kết quả xấu hơn T2N0 với tỷ lệ sống thêm không tái phát 5 năm và 10 năm giữa hai nhóm lần lượt 74% và 55%; 66% và 60% so với 59 và 47%; tỷ lệ 10 năm sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng là 81% so với 77%.¹¹⁵ Tác giả Xiao (2009) sử dụng kỹ thuật 2D UTVH giai đoạn T1-T2N0-N1M0 có 5 năm STTB cho cả nhóm là 85%; 5 năm STTB của nhóm T2N1 chỉ đạt 73,1% và 5 năm sống thêm không di căn xa là 81,2 ($p < 0,05$). Tác giả thấy XT đơn thuần mang lại hiệu quả cho NB T1N0, T2N0, T1N1 nhưng kém hơn ở giai đoạn T2N1 với lý do chính của thất bại là di căn xa.¹¹⁶

Nghiên cứu của nhóm US intergroup 0099 của Al-Sarraf mở ra kỷ nguyên mới cho việc điều trị kết hợp hóa xạ trị đồng thời cho UTVH.⁴ Đây là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên cho thấy phác đồ HXĐT đồng thời giúp kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh UTVH cụ thể là tăng thêm 25% tỷ lệ sống thêm 2 năm toàn bộ so với nhóm xạ trị đơn thuần. Sau đó phác đồ đã được sử dụng như một hướng dẫn điều trị của NCCN. Kể từ đó, một số thử nghiệm ngẫu nhiên tại Singapore, Hồng Kông, Đài Loan và Nam Trung Quốc đã điều tra ý nghĩa của hóa xạ trị đồng thời, có hoặc không có hóa trị hỗ trợ cho thấy cải thiện đáng kể sống thêm toàn bộ 48%, tương ứng với lợi ích sống thêm sau 5 năm tăng thêm 20%. Hầu hết các NC của Âu, Mỹ áp dụng hóa xạ trị đồng thời theo đa hóa chất, liều cao, xen kẽ mỗi 3 tuần. Tuy nhiên, thách thức lớn của các NC này là tỷ lệ độc tính cấp gia tăng, số người bệnh hoàn tất được toàn bộ liệu trình điều trị tương đối thấp. Từ nghiên cứu này có rất nhiều các nghiên cứu khác nhau về cách thức phối hợp HXĐT. Việc cải thiện kết quả sống thêm được thể hiện rõ hơn ở các nghiên cứu về hóa xạ kết hợp theo nhiều cách thức.

Lin & CS. NC trên 284 người bệnh UTVH GĐ III, IV từ năm 1993-1999 tại Đài Loan, chia làm hai nhóm, một nhóm xạ trị đơn thuần, một nhóm hóa xạ trị đồng thời phác đồ 20mg cisplatin/m² ngày, 5FU 400mg/m² trong 4 ngày vào tuần 1 và tuần 5 của liệu trình xạ trị. Kết quả tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm phối hợp là 72,3%, ở nhóm tia xạ đơn thuần là 54,2% (p = 0,0022). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm tương ứng là 71,3% và 53%.³⁴ Khi so sánh kết quả xạ trị đơn thuần với hóa xạ trị đồng thời trên những người bệnh có hạch N2,3 hoặc N1 có đường kính > 4cm bằng cisplatin 40mg/m² da/ tuần x 8 tuần tia xạ liên tiếp, Chan & CS (2002) thực hiện tại Hongkong cho kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm là 76% ở nhóm phối hợp, 69% ở nhóm xạ trị đơn thuần. Tổng kết vào năm 2005 thấy thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 79,3% ở nhóm phối hợp, 58,6% ở nhóm xạ trị đơn thuần.³⁶

Lee & CS (thử nghiệm 9901) tại Hongkong năm 2004-2005, điều trị phối hợp hóa xạ trị đồng thời và xạ trị đơn thuần trên người bệnh UTVH giai đoạn III, IV cho 348 người bệnh UTVH T1-4, N2-3, M0. Người bệnh NC được chia làm hai nhóm, cả 2 nhóm cùng được xạ trị tổng liều 70Gy. Nhóm điều trị phối hợp được truyền hóa chất cisplatin 25mg/m² ngày 1-4 hàng tuần trong tuần 1-7 trong chu trình xạ trị sau đó điều trị hỗ trợ cisplatin 20mg/m²da và 5FU 100mg/m²da từ ngày 1-4, chu kỳ 4 tuần x 3 chu kỳ. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh tương ứng là 72% và 62% (p=0,027). Không khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ.³⁷ Tác giả Wee & CS (2005) NC tại Singapore so sánh pha III điều trị phối hợp hóa xạ trị đồng thời và xạ trị đơn thuần trên người bệnh UTVH thuộc GĐ III, IV như phác đồ trên (thử nghiệm 9901). Tổng số có 221 người bệnh được NC. Kết quả, tỷ lệ sống thêm 2 năm, 3 năm toàn bộ ở nhóm xạ trị đơn thuần và nhóm phối hợp tương ứng là 78%, 85% và 65%, 80%, tỷ lệ sống thêm 2 năm, 3 năm không bệnh ở 2 nhóm tương ứng là 57% và 72%,

53,7% và 72%. Tác giả đưa ra kết luận rằng kết quả NC này có thể đưa ra áp dụng vào các vùng dịch tễ mắc UTVH.⁵²

FNCA đã lần lượt tiến hành các TNLS phối hợp hóa xạ trị đồng thời cho UTVH giai đoạn III-IV với cisplatin liều thấp hàng tuần có hoặc không có hóa trị hỗ trợ. Năm 2004, FNCA tiến hành NC đánh giá phác đồ NPC II - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m² da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị. Kết quả bước đầu cho thấy sống thêm toàn bộ 3 năm 80,6%, sống thêm toàn bộ 5 năm 64%. Từ năm 2005 đến 2009 nhóm NC: của Tatsuya O, Đặng Huy Quốc Thịnh & CS thực hiện NC áp dụng NPC I - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m²/tuần trong 6 tuần xạ trị tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị hỗ trợ cisplatin và 5FU, trên 121 người bệnh tại 7 quốc gia: Việt nam, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Philippines, Trung Quốc và Bangladesh kết quả là: kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66%.³⁹ Tác giả Xu (2011) khi so sánh giữa HXĐT và XT đơn thuần cho tỷ lệ 5 năm Sống thêm không tái phát cao hơn hẳn ở nhóm HXĐT (91,5% so với 77,3%, p =0,007); tỷ lệ 5 năm STTB và STKB cũng hơn cao hơn ở nhóm HXĐT (80,2% so với 76,6%, p=0,778; 70,5% so với 64,2%, p=0,413) mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê. Phân tích đa biến tác giả cho thấy HXĐT là yếu tố tiên lượng độc lập làm tăng thời gian sống thêm không tái phát.⁸³ Nghiên cứu của Chen & CS (2008) NC tại Quảng Châu Trung Quốc đã so sánh kết quả xạ trị đơn thuần với hóa trị hỗ trợ sau hóa xạ trị đồng thời. Cả hai nhóm đều được xạ trị 70Gy trong 7 tuần. Nhóm hóa xạ trị đồng thời sẽ được truyền cisplatin 40mg/m²/tuần vào ngày đầu tuần trong suốt quá trình xạ trị, sau đó người bệnh được điều trị 3 chu kỳ hóa chất hỗ trợ bằng cisplatin 80mg/m² da và 5FU 800mg/m² truyền từ ngày 1-5 chu kỳ mỗi 4 tuần. Kết quả tỷ lệ sống thêm 2 năm toàn bộ, sống thêm không bệnh, sống thêm không di căn ở hai nhóm hóa xạ trị phối hợp và xạ trị đơn thuần tương ứng là 89,8% và 79,7% (p=0,003), 84,6% và 72,5% (p=0,001), 86,5% và 78,7% (p=0,007). Các tác

giả này kết luận phác đồ hóa xạ trị đồng thời làm tăng thời gian sống thêm cho người bệnh UTVH giai đoạn lan tràn.⁵³ Komatsu M & CS (2012), so sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời với phác đồ hóa xạ trị trước theo sau là xạ trị đơn thuần ở người bệnh UTVH. Kết quả tỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm ở nhóm hóa xạ trị đồng thời là 75,6% và 60,1%. Ở những người bệnh dùng hóa xạ trị trước sau đó xạ trị đơn thuần, tỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm là 84,1% và 67,3%.¹¹⁷ Zhong YH & CS (2013, Vũ Hán - Trung Quốc) đánh giá tính khả thi và hiệu quả của phác đồ hóa xạ trị hỗ trợ trước bằng docetaxel và cisplatin tiếp theo sau đó là xạ trị điều biến liều cùng với cisplatin đồng thời ở những người bệnh UTVH giai đoạn III đến IVB. Kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm lần lượt là 94,1 và 72,7%.¹¹⁸

So sánh HXĐT với cách thức phối hợp cisplatin. Mặc dù NCCN khuyến nghị điều trị HXĐT có hay không kết hợp với hóa xạ trị hỗ trợ cho người bệnh UTVH giai đoạn II-III, nhưng tại thời điểm thiết kế nghiên cứu vẫn chưa có hướng dẫn về việc lựa chọn phương thức hóa xạ trị nào phù hợp nhất, nhất là giai đoạn II, cisplatin hàng tuần hay cisplatin mỗi 3 tuần. Trong đó, cisplatin mỗi 3 tuần đã được nhiều nghiên cứu áp dụng. Bên cạnh hiệu quả kiểm soát di căn xa được khẳng định, phác đồ này gặp phải một số hạn chế về mức độ độc tính do sử dụng cisplatin liều cao (100mg/m² da cơ thể). Sự phù hợp hơn của cisplatin hàng tuần đã được một số tác giả đề cập đến. Cách phối hợp với cisplatin liều hàng tuần đã cho thấy hiệu quả trong việc kiểm soát bệnh cũng như có tỷ lệ dung nạp tốt ở NB. Có 3 nghiên cứu của các nước thành viên thuộc Diễn đàn hợp tác châu Á (FNCA) gồm Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc, Malaysia, Indonesia, Philippines, Thái Lan và Việt Nam đã thí điểm đánh giá độc tính của HXĐT với cisplatin liều thấp hàng tuần cho UTVH giai đoạn III-IVB và riêng cho giai đoạn IVA. Kết quả cho thấy có đến 96% NB hoàn tất điều trị, với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 86%.³⁹ Tác giả Kim (2008) so sánh hai

phương thức HT kết hợp với kỹ thuật 2D-RT trên các NB giai đoạn II-IVB, tác giả kết luận rằng, cisplatin hàng tuần phù hợp hơn do hạn chế việc gián đoạn điều trị và giảm các độc tính.¹⁰¹ Lu (2010) trong một thử nghiệm pha II sử dụng cisplatin 40mg/m² phối hợp với IMRT đồng thời trên 22 người bệnh giai đoạn IIB-IVB có tỷ lệ STTB, sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không di căn xa lần lượt là 95,5%; 95,5% và 100%.¹¹⁹ Jagdis (2014) so sánh xạ trị 3D-CRT và IMRT kết hợp với cisplatin theo 2 cách, mỗi ba tuần (cisplatin 100mg/m²) và hàng tuần (cisplatin 30mg/m²) không thấy có sự khác biệt về STTB và tỷ lệ độc tính giữa hai nhóm.¹²⁰ Tao và cs (2014), HXĐT bằng IMRT với cisplatin hàng tuần và 3 tuần cho kết quả ngang nhau về 5 năm STTB (85,2% so với 78,9%; p>0,05).⁵⁸ Lee (2015) so sánh hai phương thức trên 109 NB giai đoạn II-IVB (NB giai đoạn II chiếm 28,3%). Với 3 năm STTB 90,8% cho nhóm điều trị cisplatin hàng tuần và 91,0% cho nhóm cisplatin mỗi ba tuần, tác giả nhận định phác đồ cisplatin hàng tuần có liên quan tới việc cải thiện chất lượng cuộc sống và tương đương so với phác đồ 3 tuần về hiệu quả và độc tính.¹⁰⁰ Một nghiên cứu tổng hợp của Tang J và cộng sự (2021) khi so sánh số liệu của 1515 NB (481 hàng tuần, 1034 mỗi 3 tuần), Tỷ lệ OS, FFS, DMFS và LRFS trong 5 năm ở nhóm hàng tuần lần lượt là 88,4% so với 90,1%, 83,2% so với 82,1%, 92,0% so với 91,1% và 93,1% so với 93,6% so với nhóm ba tuần một lần hầu như không có sự khác biệt về các tỷ lệ sống thêm của 2 nhóm này.¹²¹ Nghiên cứu của Chang Juan Tao và CS (2014) khi so sánh kết quả sống thêm lâu dài và độc tính cấp tính của cisplatin dùng hàng tuần so với ba tuần một lần đồng thời với xạ trị điều biến liều (IMRT) ở người bệnh UTVH thấy thời gian theo dõi trung bình là 74 tháng (khoảng 6-123 tháng) và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm, không bệnh, không tái phát tại chỗ và tỷ lệ sống thêm không di căn xa là 85,2% so với 78,9% (p=0,318), 71,6% so với 71,0% (p=0,847), 93,5% so với 92,6% (p=0,904) và 80,9% so với 80,1% (p=0,925) đối với nhóm được điều trị ba tuần và

hàng tuần, tương ứng. Các phân tích phân nhóm cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống thêm của hai nhóm giữa những người bệnh mắc bệnh ở giai đoạn đầu hoặc giai đoạn tiến triển. Tỷ lệ nhiễm độc cấp tính là tương tự nhau giữa các nhóm.⁵⁸ Dong Fang Meng và CS (2018) so sánh kết quả sống thêm và độc tính cấp tính giữa các người bệnh UTVH tiến triển tại chỗ đã nhận được cisplatin hàng tuần hoặc 3 tuần kết hợp xạ trị. Gồm 90 người bệnh được điều trị với cisplatin 30-40 mg/m² hàng tuần trong 4-7 tuần được đối chiếu với 90 người bệnh dùng 2 hoặc 3 chu kỳ 80 mg/m² cisplatin ba tuần một lần theo giới tính, tuổi tác, giai đoạn T, giai đoạn N, điểm Karnosky (KPS). IMRT với liều 66-72 Gy/30-32 phân liều. Kết quả: Thời gian theo dõi trung vị là 69 tháng (trong khoảng 2-91 tháng) và thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm (OS), thời gian sống không bệnh (DFS), thời gian sống không tái phát tại chỗ (LRFS) và tỷ lệ sống sót không di căn (DMFS) là 85,6% so với 90,0% (p=0,207), 85,6% so với 92,6% (p=0,152), 94,4% so với 96,7% (p=0,411) và 88,9% so với 0,41%. Trong đó 95,6% (p=0,107) đối với nhóm được điều trị bằng cisplatin hàng tuần và 3 tuần tương ứng. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống sót giữa hai nhóm điều trị trong cả phân tích đơn biến và đa biến. Tỷ lệ độc tính cấp tính tương tự đã được quan sát thấy giữa hai nhóm.⁵⁹

So sánh điều trị IMRT và xạ trị 2D, Du và CS (2019)⁹ công bố nghiên cứu trên 13.304 người bệnh trong phân tích gộp, trong đó 5.212 người nhận IMRT và 8.092 người được phân bổ cho nhóm 2D-RT đơn thuần. So với điều trị 2D-RT, nhóm IMRT có sự kiểm soát trong 5 năm tốt hơn (OR = 1,70; 95% CI = 1,36-2,12), sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng (OR = 2,08; 95% CI = 1,82-2,37) và sống thêm không bệnh (OR = 1,40; KTC 95% = 1,26-1,56). Ngoài ra, tỷ lệ nhiễm độc muộn cũng được kiểm soát tốt hơn (OR = 0,21; 95% CI = 0,09-0,51), khít hàm (OR = 0,16; 95% CI = 0,04-0,60) và hoại tử thùy thái dương (TLN) (OR = 0,40; KTC 95% = 0,24-0,67) đối với người bệnh UTVH trong nhóm IMRT thấp hơn

đáng kể so với 2D-RT. Những kết quả của các tác giả trên đề cho thấy việc phối hợp hóa xạ trị đồng thời đặc biệt là xạ trị với kỹ thuật IMRT luôn mang lại kết quả tốt hơn so với điều trị tia xạ đơn thuần trong cải thiện tỷ lệ khỏi bệnh, thời gian sống thêm cũng như mức độ đáp ứng điều trị. Hội nghị ASCO 2020, qua tổng kết 108 báo cáo từ năm 1990-2020 với nhiều cách thức điều trị phối hợp khác nhau đã cho ra hướng dẫn cụ thể cho từng giai đoạn UTVH.³ Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của các tác giả trong và ngoài nước.

4.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm

4.2.4.1. Giai đoạn u nguyên phát, hạch vùng và giai đoạn bệnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ sống thêm (ST) 3 năm không tiến triển bệnh theo giai đoạn u là: 100% theo giai đoạn T1; Giai đoạn T2 là 72% và giai đoạn T3 là 88%. Nếu so sánh gộp T1 và T2 với giai đoạn T3 thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Sống thêm 3 năm không tiến triển theo N: N0 là 85,7 %, N1 là 87,2 % và N2 là 81,8% theo giai đoạn N2. Sự khác biệt của 3 năm sống thêm không tiến triển bệnh theo giai đoạn hạch không khác biệt nhiều, tuy nhiên nếu chỉ so sánh tại thời điểm 2 năm thì tỷ lệ này có sự khác biệt với N0 so với N1 và N2, tuy nhiên so nghiên cứu dưới nhóm thì số lượng NB nghiên cứu ít đối với giai đoạn N1 nên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Phân tích đa biến trong các nghiên cứu có số lượng người bệnh lớn được xạ trị IMRT, 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.^{122,123} Với giai đoạn T2, T3 là nguy cơ của di căn xa, khi tổn thương lan về phía nền sọ và bề mặt lỏng lẻo của khoang cận hầu và các xoang thì tỷ lệ di căn xa sẽ tăng lên một cách có ý nghĩa, mức độ xâm lấn càng nhiều thì nguy cơ di căn xa càng cao. Điều này đã được nhiều nghiên cứu chứng minh.

Tang (2014) khi nghiên cứu điều trị bằng IMRT nhận định, khối u xâm lấn rộng vẫn là yếu tố tiên lượng xấu trong UTVH, đặc biệt đối với các trường hợp có di căn hạch (STKB: 70,3% so với 89,1%; sống thêm không di căn xa: 79,3% so với 92,0%; sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng: 92,8% so với 99,0%).¹²⁴

4.2.4.2. *Gián đoạn điều trị, tuân thủ phác đồ điều trị*

Việc gián đoạn điều trị đã được khẳng định có ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị ung thư, do làm tăng sự tái sinh lượng tế bào ung thư dẫn đến giảm tỷ lệ kiểm soát tại vùng và tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Một số nghiên cứu cho thấy hoãn điều trị >40 ngày là yếu tố tiên lượng xấu cho các NB ung thư đầu cổ giai đoạn sớm; thời gian xạ trị kéo dài trên 12 tuần là yếu tố tiên lượng xấu cho kết quả kiểm soát bệnh UTVH giai đoạn sớm. Theo nghiên cứu của Angela L. Mazul (2020) sống thêm toàn bộ 5 năm là 59,7% trong số những người có gián đoạn điều trị 47-53 ngày, giảm đáng kể sau mỗi tuần tiếp theo cho đến khi hoàn thành (81+ ngày: 38,4%). Các phân tích đa biến cho thấy nguy cơ tử vong gia tăng khi tăng gián đoạn điều trị.¹²⁵ Nghiên cứu của Guo-Zeng Xu và CS⁷² trên 515 người bệnh UTVH cho thấy tỷ lệ sống thêm không tiến triển và OS trong 3 năm cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa người bệnh có gián đoạn xạ trị >4 ngày và người bệnh có gián đoạn ≤4 ngày (72,1% so với 81,9%, $p < 0,05$; 80,8% so với 87,9%, $p < 0,05$). Nghiên cứu của Cheng Xu¹²⁶ trên 5.035 NB được xạ trị hoặc hóa xạ trị bằng IMRT cho thấy sự gián đoạn xạ trị được quan sát thường xuyên nhất trong khoảng thời gian từ tháng 12 đến tháng 1 năm sau. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển thấp hơn đáng kể có liên quan đến sự gián đoạn xạ trị gây ra tương ứng là $p=0,009$ và $p=0,033$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm trì hoãn điều trị >3 tuần có sống thêm toàn bộ 3 năm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm hoãn điều trị ≤ 3

tuần Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của những người bệnh gián đoạn ≤ 3 tuần và >3 tuần lần lượt là 46,6 tháng và 29,5 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $P=0,05$, sống thêm 3 năm không tiến triển là 84,7% và 59,4% có ý nghĩa thống kê với $p=0,05$. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Phạm Lâm Sơn (2010) cho thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của các người bệnh UTVH giai đoạn III-IV điều trị HXĐT có gián đoạn điều trị ≤ 2 tuần so với > 2 tuần (49,54 tháng so với 30,97 tháng; $p=0,003$); thời gian STKB là 46,2 tháng so với 23,8 tháng ($p=0,02$).¹²⁷ Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Bích Phượng (2019) trì hoãn điều trị >2 tuần có sống thêm toàn bộ 3 năm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm hoãn điều trị ≤ 2 tuần (95,9% so với 65,8%; $p=0,006$).⁵⁷ Từ các kết quả trên đây, chúng tôi thấy việc gián đoạn điều trị là một yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm của người bệnh UTVH. Trong thực tế lâm sàng những người bệnh phải gián đoạn xạ trị vì bất cứ lí do gì thì cũng đều được tính bù liều xạ, tùy theo thời gian bị gián đoạn mà việc bù liều được tính cho hợp lý. Tuy nhiên theo như nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu khác, việc gián đoạn điều trị gây ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị chung dù đã bù liều xạ trị.

Việc tuân thủ phác đồ điều trị cũng ảnh hưởng không nhỏ đến thời gian sống thêm của NB. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ STKB của NB truyền >4 chu kỳ HXĐT và ≤ 4 chu kỳ HXĐT lần lượt là 86,7% và 62,5% ($p=0,042$). Lý giải cho nguyên nhân này khi tham khảo các nghiên cứu với phác đồ tương tự, các tác giả đều cho rằng liều tích lũy cisplatin của NB tối thiểu phải từ $160\text{mg}/\text{m}^2$ trở lên. Đối với phác đồ HXĐT hàng tuần với cisplatin, tối thiểu NB phải đạt 4 chu kỳ.^{59,60} Nhiều tác giả cũng khuyến cáo đối với phác đồ HXĐT 3 tuần, liều cisplatin tối thiểu phải đạt $200\text{mg}/\text{m}^2$ da cơ thể.^{3,59,60}

4.2.4.3. Thể tích u

Thể tích khối u trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $16,5 \text{ cm}^3$, Khi phân tích đa biến chúng tôi thấy điểm cut-off của thể tích khối u liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh là $14,2 \text{ cm}^3$. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của những NB có thể tích $U \leq 14,2 \text{ cm}^3$ và những NB có thể tích $u > 14,2 \text{ cm}^3$ lần lượt là 46,9 tháng và 36,5 tháng so sánh này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), tỷ lệ STKB 3 năm lần lượt là 87,4% và 61,2% có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu hồi cứu trên 455 người bệnh UTVH được xạ trị kỹ thuật IMRT với 63,3% giai đoạn III-IVB có hóa trị, Liang và CS (2017) 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 thể tích $u \leq 28 \text{ cm}^3$ so với nhóm thể tích $u > 28 \text{ cm}^3$ 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 người bệnh, 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 thể tích u 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 thể tích u có ảnh hưởng rõ rệt lên kết quả sống thêm của nghiên cứu.⁸⁰ Theo nghiên cứu về tiên lượng bệnh liên quan đến thể tích u, Shen và CS (2008) GTV-P trung bình là $14,5 \text{ cm}^3$ đối với bệnh T1, $23,3 \text{ cm}^3$ đối với T2, $35,8 \text{ cm}^3$ đối với bệnh T3 và $50,9 \text{ cm}^3$ đối với bệnh T4 ($p < 0,05$). Với thời gian theo dõi trung bình là 61 tháng, tỷ lệ sống thêm 5 năm không tái phát, không bệnh và tỷ lệ sống thêm không di căn là 89,4% so với 48,9% ($p = 0,002$), 56,6% so với 0% ($p = 0,001$), và 66,9% so với 16,5% ($p = 0,0001$), tương ứng đối với những người bệnh có GTV-P nhỏ hơn hoặc bằng 60 cm^3 và $> 60 \text{ cm}^3$. Phân tích đa biến cho thấy GTV-P là một yếu tố tiên lượng độc lập để

kiểm soát cục bộ (HR=3,568, p=0,035). Trước đó, GTV-P có liên quan đáng kể đến kết quả điều trị sau khi xạ trị người bệnh ung thư vòm họng.⁷⁹ Kết quả nghiên cứu của Đào Hoàng Chinh¹²⁸ đối với UTVH giai đoạn III-IV cũng cho thấy giá trị tiên lượng của tổng thể tích u và hạch đến thời gian sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, ST không di căn xa và sống thêm không tiến triển tương ứng là 77,8 cm³, 89,6 cm³ và 60 cm³. Tỷ lệ ước tính 3 năm sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ cao hơn ở người bệnh có tổng thể tích u ≤ 60 cm³ so với tổng thể tích u > 60 cm³ (p<0,05). Sống thêm không di căn xa 3 năm cao hơn ở người bệnh có tổng thể tích u $\leq 89,6$ cm³ so với tổng thể tích u $> 89,6$ cm³ (p=0,001).

4.2.5. Về di căn xa

Nghiên cứu của chúng tôi có 8 NB bị tái phát trong đó 5 NB tái phát u chiếm 7,4%, có 3NB tái phát cả u và hạch chiếm 4,4%. Tổng cộng có 13 vị trí di căn, Có 5 di căn xương chiếm 38,5%, 4 di căn phổi chiếm 30,8%, 2 di căn gan chiếm 15,4%, 1 NB bị di căn não chiếm 7,7%, trong đó có 3 NB bị di căn nhiều vị trí, 3 NB vừa tái phát, vừa di căn. Thời gian xuất hiện di căn trung bìnhphù hợp với nghiên cứu của Yang và CS.¹²⁹

Nghiên cứu của Lee và CS (2015) trên 576 người bệnh thì 91 người bệnh bị di căn sau khi điều trị, vị trí xương, phổi, gan và vị trí khác lần lượt là 31,9%, 18,7%, 14,3%, và 3,3% trong đó di căn từ 2 vị trí trở lên có xương và gan tỷ lệ nhiều nhất với 22%¹³⁰

Ngô Thanh Tùng nghiên cứu trên 367 NB được xạ trị đơn thuần từ 1993-1995 cho thấy tỷ lệ di căn xa là 17,4% sau thời gian theo dõi 36 tháng. Di căn nhiều nhất là xương sau đó là gan và phổi. Thời gian di căn trong 2 năm đầu chiếm tỷ lệ cao.¹¹³ Nghiên cứu của Lê chính Đại sau thời gian theo dõi 3 năm, tỷ lệ di căn của nhóm HXĐT đồng thời lần lượt là 9,09%.⁵⁵

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định của nhiều nghiên cứu đã được tổng hợp: tỷ lệ di căn của UTVH chiếm tỷ lệ 5%-11%., những di căn này thường được phát hiện qua chụp CLVT ngực và bụng, chụp xạ hình xương toàn thân. Nguy cơ di căn mạnh là ở những NB có hạch cổ 2 bên lớn và cố định. Tỷ lệ di căn cao nhất là xương, tiếp theo là phổi, gan, não và các hệ thống hạch ở xa.

Bảng 4.2. Tỷ lệ di căn của UTVH¹³¹

| Nhóm rủi ro | Giai đoạn lâm sàng | Số NB | Di căn | Tỷ lệ % | |
|--------------------|---------------------------|---------------|---------------|----------------|------|
| Nguy cơ thấp | Giai đoạn I | T1N0 | 31 | 0 | |
| | Giai đoạn II | T2N0 | 14 | 0 | |
| | | T1N1 | 43 | 1 | 6,3 |
| | | T2N1 | 88 | 10 | |
| | | Tổng | | 176 | 11 |
| Nguy cơ trung gian | Giai đoạn III | T1N2 | 17 | 1 | |
| | | T2N2 | 43 | 8 | |
| | | T3N0 | 25 | 2 | |
| | | T3N1 | 143 | 19 | 14,9 |
| | | T4N0 | 8 | 0 | |
| | | Giai đoạn IVA | T4N1 | 55 | 12 |
| | | Tổng | | 282 | 42 |
| Nguy cơ cao | Giai đoạn III | T3N2 | 64 | 19 | |
| | Giai đoạn IVA | T4N2 | 26 | 8 | |
| | Giai đoạn IVB | T1-4N3 | 28 | 11 | 32,2 |
| | | Tổng | | 118 | |

4.2.6. Phân tích đa biến cho một số yếu tố dự báo kết quả điều trị

Có nhiều yếu tố có thể dự đoán cho các kết quả sống thêm cho từng giai đoạn bệnh như đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng, một số yếu tố dịch tễ, các đặc điểm về điều trị... Trong nghiên cứu này nên chúng tôi chỉ khảo

sát một số yếu tố có ảnh hưởng hoặc có xu hướng ảnh hưởng đến kết quả dự báo thời gian sống thêm (theo bảng 3.17).

Theo nghiên cứu của Đào Hoàng Chinh, tổng thể tích u là yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm không bệnh không bệnh (HR = 5,170, p=0,007) và sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng (HR = 8,909, p=0,026). 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 thể tích u. Với ST toàn bộ, tổng thể tích u 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.¹²⁸ Liang và cộng sự cũng chỉ ra tổng thể tích u là yếu tố tiên lượng độc lập và có ảnh hưởng lớn nhất lên tất cả kết quả sống thêm.⁸⁰ Yao và CS Phân tích đa biến thực hiện bằng mô hình Weibull trên số lượng lớn (7.826 NB) cũng thấy rằng gián đoạn xạ trị ảnh hưởng rất lớn đến kết quả sống thêm, nó là yếu tố tiên lượng độc lập đối với gián đoạn xạ trị IMRT với ngưỡng là 7 ngày gián đoạn.¹³² Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương tự với kết quả của các nghiên cứu này.

4.3. Một số độc tính của phác đồ điều trị

Ngoài hiệu quả về kiểm soát bệnh thì các phác đồ điều trị cần được đặc biệt quan tâm tới chất lượng sống NB trong và sau điều trị, cũng như ảnh hưởng lâu dài đến cuộc sống của NB. Tác dụng phụ của các phương pháp điều trị gây ra nhiều phiền toái cho người bệnh, là nguyên nhân chính gây cản trở quá trình thực hiện phác đồ, trực tiếp ảnh hưởng đến kết quả điều trị, cũng là lý do để bác sĩ điều trị quyết định xem NB có nên được tiếp tục điều trị hay không. Các biến chứng của điều trị cũng là lý do quan trọng thúc đẩy các nhà nghiên cứu không ngừng tìm tòi cải tiến, nâng cấp, ứng dụng khoa học kỹ thuật sao cho các phương pháp điều trị ít ảnh hưởng nhất tới NB.

4.3.1. Độc tính cấp

4.3.1.1 Độc tính cấp trên hệ tạo máu và chức năng gan thận

Theo nghiên cứu của chúng tôi, các độc trên hệ tạo máu chủ yếu là của huyết sắc tố và bạch cầu hạt, biến chứng cao nhất là giảm bạch cầu độ 3 trên 2 NB, 2 NB này phải nghỉ hóa xạ trị trong khoảng > 2 tuần, trong đó có 1 NB phải chuyển khoa hồi sức cấp cứu để theo dõi, 2NB này đều không thể tiếp tục hóa trị mà chỉ xạ trị đơn thuần đến đủ liều, có 1NB phải dừng hóa chất sau 2 tuần và 1 NB phải dừng sau 4 tuần. Hạ huyết sắc tố cao nhất là độ 2, hầu như NB không bị gián đoạn điều trị do biến chứng này. Tỷ lệ biến chứng cấp trên huyết học độ 1, 2 lần lượt là 55,9% và 14,7%. Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1 36,7%, độ 2 là 36,7, độ 3 là 3%, chúng tôi không ghi nhận có NB giảm tiểu cầu. độc tính cấp trên chức năng gan thận trong nghiên cứu không đáng kể, chỉ có 1 NB tăng men gan do đợt cấp của viêm gan B, sau nghỉ 1 tuần điều trị tích cực, NB lại tiếp tục được điều trị theo phác đồ.

Khi so sánh với một số phác đồ dùng cisplatin chu kỳ 3 tuần, chúng tôi thấy: Theo nghiên cứu của Al-Sarraf và CS nghiên cứu trên 78 NB. Trong giai đoạn hoá xạ trị đồng thời độc tính độ 4 chiếm 7,7%, độ 3 chiếm 28,2%. Trong những NB không hoá trị tiếp có 13 NB phải dừng vì độc tính, 2 NB từ chối điều trị tiếp không liên quan đến độc tính của phác đồ. Ở giai đoạn hoá trị hỗ trợ, có 5 NB phải dừng hoá trị tiếp vì độc tính.⁴ Theo tác giả Trần Hùng nghiên cứu trên 128 NB, sử dụng hóa xạ trị chu kỳ 3 tuần với liều cisplatin 100mg/m², độc tính lớn hơn hoặc bằng độ 3 trên hệ tạo máu: giảm bạch cầu là 10/128 NB chiếm 7,8%, giảm bạch cầu hạt 7/128 NB chiếm 5,5% số NB, giảm huyết sắc tố chiếm 1,6%.¹⁰² Nghiên cứu sử dụng xạ trị 3D-CRT, HXĐT mỗi 3 tuần với cisplatin, Bùi Vinh Quang⁷⁶ 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 của Lin và CS trên 141 NB đánh giá độc tính theo WHO: Viêm da 30,5%, viêm niêm mạc 45,4%, hạ bạch cầu 4,3%, giảm huyết sắc tố 2,8%, giảm tiểu cầu 1,4%, không có độc tính trên gan và thận độ 3 và 4.¹³³

Về phác đồ liều thấp cisplatin hàng tuần, theo nghiên cứu của Lê Chính Đại, với 128 NB, đánh giá độc tính theo WHO, bạch cầu giảm độ 3 là 5/128 NB chiếm 3,9%, giảm huyết sắc tố độ 3 là 6/128 NB chiếm 4,69%, không có độc tính độ 4 trên hệ tạo huyết, không có độc tính độ 3, 4 trên lâm sàng.⁵⁵ Tỷ lệ biến chứng cấp trên hệ tạo huyết của nghiên cứu này cũng gần tương tự như kết quả của chúng tôi do dùng phác đồ hóa xạ trị tương tự. Nghiên cứu hóa trị tân bổ trợ 3 chu kỳ CF theo sau là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 30 mg/m² hàng tuần x 6 tuần sử dụng kỹ thuật 3D-CRT cho UTVH giai đoạn N2-3M0, tác giả Phạm Tiến Chung báo cáo tỷ lệ độc tính gần tương tự nghiên cứu của Bùi Vinh Quang 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 độ tính độ 2-5. Theo nghiên cứu của Chan và CS trên 174 NB độc tính được đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO: Viêm niêm mạc độ 3,4 chiếm 49,5%, hạ bạch cầu hạt độ 3 chiếm

12,6%, giảm huyết sắc tố độ 3 là 2,2%, không có độc tính độ 3 và 4 trên thận và gan. So với nhóm xạ trị đơn thuần độc tính độ 3 và 4 ở nhóm hoá xạ trị cao hơn có ý nghĩa thống kê.³⁸ Nghiên cứu của tác giả Trần Thị Kim Phượng với phác đồ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 30mg/m² hàng tuần thấy hạ bạch cầu hạt độ 1, 2, 3, 4 tương ứng là 30,6%, 9,7%, 9,7% và 1,6%, không có độc tính cấp trên gan thận.⁵⁷

Bảng 4.3. So sánh độc tính huyết học cấp độ 3-4 giữa các nghiên cứu

| Nghiên cứu | Giai đoạn | Phác đồ | Số NB | Tỷ lệ % |
|---------------------------|------------------|---|--------------|----------------|
| Al- Sarraf RTOG-8117 1990 | III-IV | HXĐT cisplatin 100mg/m ² mỗi 3 tuần | 27 | 76 |
| VGH Đà Loan 12/93-11/99 | III-IV | cisplatin/5FU + XT | 141 | 54 |
| Wee và CS 2005 | III-IV | HXĐT 100mg/m ² | 111 | 45 |
| Thâm Quyển 7/02-9/05 | III-IV | cisplatin 40mg/m ² da hàng tuần + XT | 158 | 62,6 |
| Đặng Huy Quốc Thịnh 2012 | III-IV | cisplatin 30mg/m ² da hàng tuần + XT | 121 | 37,2 |
| Trần Thị Kim Phượng 2018 | IIB | cisplatin 30mg/m ² da hàng tuần + XT | 65 | 9,7 |
| NC này | IIB-III | cisplatin 40mg/m ² da hàng tuần + XT | 68 | 3 |

Qua một số nghiên cứu trên, hầu hết các phác đồ hóa xạ trị đồng thời dùng cisplatin liều nhỏ hàng tuần thì tỷ lệ độc tính cấp trên hệ tạo huyết có xu hướng thấp hơn phác đồ dùng cisplatin liều cao mỗi 3 tuần và các tác dụng lên chức năng gan thận không đáng kể.

4.3.1.2. Độc tính cấp trên lâm sàng

Viêm da cấp do xạ trị là một trong những độc tính hay gặp, thường bắt đầu từ ngày thứ 10 đến 14 tính từ khi bắt đầu quá trình xạ trị. Viêm da tăng khi liều xạ trị tăng, phối hợp hóa xạ trị đồng thời. Xạ trị kỹ thuật thông thường có tỉ lệ viêm da cao hơn so với kỹ thuật IMRT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào tử vong do độc tính ngoài huyết học cấp, và cũng không có trường hợp độc tính độ 4 nào xảy ra, viêm da xảy ra ở tất cả các người bệnh nhưng không gặp người bệnh bị viêm da nặng độ 4, chủ yếu là viêm da độ 1 với tỉ lệ 76,5%, tỉ lệ viêm da độ 2 là 16,1%, chỉ có 4 NB chiếm 5,9% bị viêm da độ 3. Tuy nhiên, tất cả các người bệnh đều được dùng thuốc dự phòng viêm da và một số được sử dụng thuốc bôi da có chứa corticoid khi cần, với những tổn thương này khi được theo dõi và điều trị kịp thời thì thời gian hồi phục nhanh, gián đoạn điều trị ngắn. Các độc tính nôn và buồn nôn gặp nhiều ở cấp độ 1, 2 nhưng sau dùng thuốc chống nôn thì NB trở lại bình thường. Một số độc tính cấp khác như tiêu chảy, rụng tóc chỉ xảy ra trên 1 NB.

So sánh với các nghiên cứu dùng các phác đồ hóa xạ trị đồng thời khác nhau chúng tôi nhận thấy: Theo Kuang nghiên cứu trên 380 người bệnh ung thư vòm mũi họng được xạ trị bằng kỹ thuật 2D hoặc IMRT, tỉ lệ viêm da ở nhóm kỹ thuật 2D là cao hơn nhóm IMRT có ý nghĩa thống kê, đặc biệt ở nhóm 2D người bệnh bị viêm da độ IV.¹³⁴ Trong nghiên cứu của Ozdemir viêm da độ 1 và 2 là 46,7% và 53,3%, không có độc tính nặng từ độ 3, độ 4.¹³⁵ Theo Lin và cộng sự viêm da xảy ra ở 97%, trong đó tỉ lệ độ 1, 2 và 3 là 65,8%, 27,6% và 3,6%.⁸⁶ Tác giả Lalya và cộng sự nghiên cứu xạ trị ung thư vòm mũi họng bằng kỹ thuật VMAT cho tỉ lệ độc tính viêm da là 96,7%, trong đó tỉ lệ viêm da độ 1, 2 và 3 là 14,5%, 74,1% và 7,4%, tỷ lệ viêm da này cũng tương tự như kết quả của chúng tôi về độc tính cấp độ 3.¹³⁶

Nghiên cứu của Bùi Vinh Quang dùng phác đồ hóa trị cisplatin 100mg/m² da, xạ trị kỹ thuật 3D-CRT cho thấy tỷ lệ độc tính cấp độ 3-4 xảy

ra phổ biến trên da và niêm mạc. Tỷ lệ viêm niêm mạc hầu họng 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%.⁷⁶ Tác giả Phạm Tiến Chung 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%.⁷ Trần Thị Kim Phượng nghiên cứu trên đối tượng NB gần tương đồng như của chúng tôi, dùng phác đồ cisplatin 30mg/m² da cơ thể hàng tuần kết hợp xạ trị 3D-CRT báo cáo độc tính cấp nặng nhất trên lâm sàng là độ 3, không có biến chứng độ 4. Tỷ lệ các biến chứng cấp độ 3 trên da, niêm mạc và nôn lần lượt là 17,7%, 24,2% và 9,7%.⁵⁷

Tỷ lệ viêm niêm mạc miệng độ 3 trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 55,9% là khá cao so với các nghiên cứu khác, 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 người bệnh trong các nghiên cứu là khác nhau. So với các nghiên cứu trên thế giới sử dụng IMRT, thử nghiệm pha 2 của tác giả Lee cho ra tỷ lệ viêm niêm mạc độ 3, 4 tương ứng là 36,8% và 4,4%.⁷³ Nghiên cứu pha 2 của JCOG 1015 với phác đồ xạ trị kỹ thuật IMRT kết hợp với cisplatin 80mg/m² da mỗi 3 tuần, báo cáo tỷ lệ viêm niêm mạc miệng 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%.¹³⁷ Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 đối chứng ngẫu nhiên so sánh kỹ thuật liều đồng thời với nâng liều tuần tự cho IMRT trong UTVH với 85% giai đoạn III-IVB được hóa xạ trị đồng thời, Lertbutsayanukul và cộng sự 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.¹³⁸ Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ viêm da, nôn, buồn nôn độ 3-4 tương tự nghiên cứu của Lertbutsayanukul, tuy nhiên viêm niêm mạc độ 3 thì tỷ lệ cao hơn.

Qua các nghiên cứu trên có thể thấy viêm da là độc tính rất hay gặp, xảy ra ở 96-100% người bệnh, tỉ lệ viêm da độ 3 thường trong khoảng 0-7% và đây thường là độ nặng nhất tuy nhiên nếu so với xạ trị 2D hoặc 3D-CRT thì rõ ràng xạ trị IMRT tỷ lệ viêm da giảm hơn, điều này có thể giải thích là do liều xạ tại da trong kỹ thuật IMRT giảm đáng kể so với xạ trị 2D-3D. Hầu hết người bệnh được xạ trị 2,12 Gy/ngày x 5-7 tuần liên tục sẽ bị viêm niêm mạc miệng với mức độ khác nhau. Thường bắt đầu từ tuần thứ 3 và nặng lên dần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, viêm miệng xảy ra ở tất cả các người bệnh, độc tính độ 3 là cao nhất. Đây cũng là độc tính nặng nhất, là nguyên nhân gây gián đoạn điều trị, tỉ lệ viêm niêm mạc độ 2 là 26,4%, độ 3 là 55,9%. Sở dĩ tỷ lệ viêm niêm mạc miệng cao là do: Liều xạ vào khoang miệng còn cao hơn liều khuyến cáo do thể tích xạ trị vùng nguy cơ cao bị mở rộng tới các vùng xung quanh như hốc mũi, phần sau xoang hàm, hạch nhóm II so với các nghiên cứu mà vùng nguy cơ cao chỉ bao gồm vòm mũi họng, hạch sau hầu và phần thấp nền sọ.

Bảng 4.4. So sánh độc tính cấp trên lâm sàng của một số NC

| Nghiên cứu | Phác đồ | Viêm da độ 3 (%) | Viêm niêm mạc độ 3 (%) |
|--------------------------|--|-------------------------|-------------------------------|
| Tao 2014 | Cisplatin 100mg/m ² 3 tuần | 3,7 | 29,6 |
| Lee và CS 2016 | Cisplatin 100mg/m ² 3 tuần | 1,8 | 12,5 |
| Chen và CS 2011 | Cisplatin 40mg/m ² liều hàng tuần | 11,2 | 45,6 |
| Xu và CS 2015 | Cisplatin liều hàng tuần | | 46,5 |
| Đặng Huy Quốc Thịnh 2012 | Cisplatin liều hàng tuần | 18,2 | 24,8 |
| Trần Thị kim Phượng 2018 | Cisplatin liều hàng tuần | 17,7 | 24,2 |
| Nghiên cứu này | Cisplatin liều hàng tuần | 5,9 | 55,9 |

4.3.2. Độc tính mạn

Nghiên cứu của chúng tôi không có độc tính mạn độ 4. Các độc tính mạn của da, tổ chức dưới da và thanh quản nặng nhất chỉ là độ 2 với tỷ lệ lần lượt là 8,8%, 7,4% và 3%, các độc tính ở mức độ này không quá ảnh hưởng đến cuộc sống và sinh hoạt của NB. Trong khuôn khổ nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đề cập đến một số độc tính mạn hay gặp nhất, ảnh hưởng nhất đến chất lượng cuộc sống của NB. Độc tính nặng nhất gặp ở độ 3 của niêm mạc miệng và tuyến nước bọt với tỷ lệ lần lượt là 1,5% và 2,9 %.

Khô miệng là độc tính lâu dài hay gặp nhất của xạ trị UTVH, là kết quả của tổn thương tuyến nước bọt. Mức độ của tổn thương này phụ thuộc vào liều xạ vào tuyến nước bọt. Cảm giác khô miệng có thể cảm nhận được ở liều xạ trung bình 10 đến 15 Gy và việc dùng liều trung bình khoảng 40 đến 50 Gy cho một tuyến mang tai sẽ làm giảm 75% chức năng của nó.¹³⁹ Mặc dù khô miệng thường được cải thiện theo thời gian, nhưng đó là một vấn đề thường xuyên ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống người bệnh trong thời gian dài. Thử nghiệm lâm sàng pha 2 của Lee và CS (2009) 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%.⁷³ Thử nghiệm lâm sàng pha 2 của Nishimura (2020) 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.¹³⁷ Trong nghiên cứu phân tích tổng hợp, Du và CS chỉ ra tỷ lệ khô miệng ở nhóm xạ trị IMRT thấp hơn 79% so với xạ trị 2D (OR = 0,21; 95% CI 0,09-0,51).⁹ Cách xử trí các độc tính này cần sử dụng: nước bọt nhân tạo (nước súc miệng có chứa hyetellose, hypolose, hoặc carmellose), hoặc kích thích sự hoạt động của tuyến nước bọt như dùng thuốc hoặc châm cứu.

Khít hàm là một tình trạng bị giới hạn mở hàm, thường gây ra bởi sự kết hợp của co thắt, xơ hóa và co thắt các cơ chịu trách nhiệm di chuyển ở khớp thái dương. Không có khả năng mở hàm sẽ gây nhiều hậu quả về chức năng, bao gồm hạn chế dinh dưỡng, chức năng nói và vệ sinh răng miệng bị suy giảm. Khoảng cách hai hàm 20-40 mm đã được coi như là dấu hiệu của khít hàm. Tỷ lệ NB bị khít hàm đối với xạ trị thông thường cho UTVH khá phổ biến. Một đánh giá có hệ thống về các tài liệu cho thấy tỷ lệ hiện mắc trung bình của khít hàm là khoảng 25% khi sử dụng các kỹ thuật XT 2D-3D.¹⁴⁰ Tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh cũng với xạ trị 3D-CRT,⁵⁶ cho thấy tỷ lệ NB khít hàm sau hóa xạ trị đồng thời là 16,5%. Tuy nhiên, các kỹ thuật mới hơn để giảm thiểu liều xạ tới các cơ co cứng sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ khít hàm. Một số báo cáo khi sử dụng kỹ thuật IMRT đã làm giảm tỷ lệ này, Bensadoun và CS khi nghiên cứu các báo cáo về độc tính khít hàm cho ra một tổng kết về khít hàm sau xạ trị ung thư đầu cổ bằng kỹ thuật IMRT còn khoảng 5%.¹⁴⁰ Tác giả Chen và CS cho thấy tỷ lệ khít hàm độ 3 là 1,7%.⁴⁰ Nghiên cứu của chúng tôi, khít hàm là 10,3% với độ 1, 2 lần lượt là 7,3% và 3% với tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với xạ trị 3D-CRT. So với kỹ thuật 2D, 3D-CRT thì xạ trị IMRT với việc phân bố liều tập trung cao tại vùng khối u và hạn chế liều xạ vào các vùng lân cận rõ ràng cho thấy hiệu quả hơn với các độc tính muộn. Điều trị sớm là rất quan trọng để ngăn chặn sự phát triển của độc tính này. Sử dụng các bài tập mở hàm, các thiết bị chuyển động thụ động có nẹp có thể có tác dụng tốt.¹⁴¹

Chứng khó nuốt cũng gây ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng cuộc sống của NB. Nghiên cứu về vấn đề này có rất ít báo cáo trên thế giới liên quan đến xạ trị cho UTVH. Nói chung, các báo cáo đều cho thấy xạ trị IMRT cho ra kết quả làm giảm các độc tính muộn thông qua đánh giá chất lượng cuộc sống.^{13,35,41} Nghiên cứu của Szczesniak cho thấy thời gian theo dõi trung bình

tại thời điểm khảo sát là 3 năm sau xạ trị (khoảng 0,5-8 năm). Trong số 116 người bệnh được khảo sát bằng bảng câu hỏi, tỷ lệ trả lời là 72% suy giảm khả năng nuốt được báo cáo bởi 59% người bệnh. Mức độ nghiêm trọng của chứng khó nuốt không được dự đoán theo vị trí hoặc giai đoạn của khối u, cũng như thời gian kể từ khi điều trị, tuổi, giới tính hoặc hóa trị bổ trợ.¹⁴⁴ Trong nghiên cứu của chúng tôi thì NB khai khó nuốt khoảng 30,9% các mức độ từ độ 1-2, tuy nhiên khi nghiên cứu kỹ và phỏng vấn lại qua các lần khám lâm sàng thì chúng tôi thấy dường như NB nhầm lẫn giữa chứng khó nuốt và khô miệng, nên kết quả của thống kê này chỉ mang tính tham khảo vì chúng tôi chưa có điều kiện kiểm tra kỹ thực quản.

Các độc tính muộn khác, ngoài các độc tính nêu trên thì còn có một số các độc tính khác như xơ da, khàn tiếng nhẹ do thanh quản bị tổn thương trong khi xạ trị, tuy nhiên các độc tính này ít ảnh hưởng đến NB nên chúng tôi chỉ tổng kết mang tính tham khảo. Còn một số độc tính muộn được đề cập trong một số nghiên cứu khác như hoại tử thùy thái dương, hoại tử xương hàm, viêm tủy...chúng tôi chưa ghi nhận trong nghiên cứu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 68 người bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-III bằng xạ trị kỹ thuật IMRT đồng thời với cisplatin liều 40mg/m² da hàng tuần có hoặc không hóa chất hỗ trợ tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 4/2022, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị

1.1. Thực hiện điều trị

- Các thể tích tổn thương cần kiểm soát đều nhận liều xạ cao hơn so với liều chỉ định thường qui nhưng liều xạ tại các thể tích nguy cấp đều thấp hơn so với liều khuyến cáo. Tỷ lệ tuân thủ phác đồ điều trị cao.

- Chỉ số EBV-DNA dương tính trước điều trị chiếm 75%. Nồng độ EBV-DNA trung bình là 9.995 copies/ml. Sau điều trị tất cả NB đều đạt chỉ số EBV-DNA ở mức âm tính.

1.2. Kết quả điều trị

- Tỷ lệ bệnh đáp ứng toàn bộ là 100%. Tỷ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn và một phần tương ứng là 97,1% và 2,9%. Không có trường hợp bệnh tiến triển và bệnh không thay đổi.

- Thời gian STTB trung bình: $34,4 \pm 9,1$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ: 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 97% 89,7% và 84,1%. Thời gian STTB trung bình của những NB bị gián đoạn ≤ 3 tuần và > 3 tuần lần lượt là 47,4 tháng và 34,1 tháng ($p=0,019$). Tỷ lệ STTB của những NB đáp ứng hoàn toàn sau HXĐT cao hơn rõ rệt so với NB có đáp ứng 1 phần lần lượt là 92,3% và 75%. STTB của NB với các giai đoạn khối u, hạch vùng, thể trạng, thể tích u, lượng EBV trước điều trị, tuân thủ phác đồ HXĐT có khác nhau nhưng không có ý nghĩa thống kê.

- Thời gian STKB trung bình: $33,0 \pm 10,7$ tháng (5,1- 49,6). Thời gian STKB tại thời điểm 12, 24 và 36 tháng lần lượt là 92,6%, 85,2% và 80,7%. Tại thời điểm 36 tháng, thời gian STKB trung bình ở người bệnh gián đoạn ≤ 3 tuần và >3 tuần lần lượt là 46,6 tháng và 29,5 tháng ($p=0,025$), những NB có thể tích $U \leq 14,2 \text{ cm}^3$ và thể tích $u > 14,2 \text{ cm}^3$ lần lượt là 46,9 tháng và 36,5 tháng ($p=0,012$). Tỷ lệ STKB của NB có $PS=0,1$ và NB có $PS \geq 2$ là 94,7% và 79,6% ($p=0,037$). Tỷ lệ STKB của những người bệnh đáp ứng hoàn toàn và không hoàn toàn sau HXĐT lượt là 90,4% và 62,5% ($p=0,004$). Tỷ lệ STKB của NB truyền >4 chu kỳ HXĐT và ≤ 4 chu kỳ HXĐT lần lượt là 86,7% và 62,5% ($p=0,042$). Tỷ lệ STKB liên quan giai đoạn khối u, hạch vùng, lượng EBV-DNA trước điều trị không có sự khác biệt.

- Tái phát hạch là 7,4%, tái phát cả u và hạch là 4,4%.

- Di căn xương, di căn phổi, di căn gan, di căn não lần lượt là 7,4%, 5,9%, 2,9% và 1,5%, trong đó có 5,9% NB bị di căn nhiều vị trí, 4% NB vừa tái phát, vừa di căn.

- Trong phân tích đa biến thì thể tích u, gián đoạn điều trị là các yếu tố dự báo kết quả STKB, gián đoạn điều trị dự báo kết quả STTB.

2. Độc tính của phác đồ

2.1. Độc tính cấp của phác đồ

- Không có NB nào bị độc tính độ 4, không có NB nào bị tử vong do độc tính cấp. Có rất ít NB bị độc tính cấp độ 3, trong đó có 2 NB bị hạ BC độ 3. 1 NB bị viêm gan B cấp, chỉ có 1NB bị tiêu chảy và 1 bị rụng tóc.

2.2. Độc tính mạn của phác đồ

- Khô miệng độ 1, 2, 3 tương ứng là 23,5%, 22% và 2,9%, không có NB bị độc tính khô miệng độ 4. Khít hàm là 10,3% với độ 1, 2 lần lượt là 7,3% và 3%.

KIẾN NGHỊ

Ung thư vòm họng giai đoạn tiến triển tại vùng nên được áp dụng xạ trị kỹ thuật điều biến liều một cách thường quy hơn để tăng hiệu quả kiểm soát bệnh tối ưu, đồng thời giảm các độc tính trong và sau điều trị nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Nghiên cứu tiếp nên đánh giá đầy đủ về liệu trình để hạn chế gián đoạn và áp dụng PET/CT trong điều trị bệnh ung thư này.

**CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Lâm Sơn. Đánh giá hiệu quả bước đầu xạ trị điều biến liều bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB-III. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2020; 3: 256-260.
2. Phạm Lâm Sơn, Vũ Hồng Thăng, Bùi Vinh Quang. Một số biến chứng trong hóa - xạ trị điều biến liều bệnh ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB-III. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2022; 150(2): 166-173.
3. Phạm Lâm Sơn, Vũ Hồng Thăng, Bùi Vinh Quang. Nghiên cứu một số yếu tố dự báo kết quả hóa xạ trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-III. *Tạp chí Y Dược học quân sự*, 2022; 47(9): 85-94.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Global Cancer Observatory. Accessed November 30, 2022. <https://gco.iarc.fr/>
3. 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.* 2021;39(7):840-859.
4. Al-sarraf BM, Leblanc M, Giri PGS, et al. Randomized Intergroup Study 0099. *Society.* 1998;16(4):1310-1317.
5. Chen Y, Sun Y, Liang SB, et al. Progress report of a randomized trial comparing long-term survival and late toxicity of concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage III to IVB nasopharyngeal carcinoma from endemic regions of China. *Cancer.* 2013;119(12):2230-2238.
6. Chan ATC, Leung SF, Ngan RKC, et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):536-539.
7. Phạm Tiến Chung. 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.
8. Pow EHN, Kwong DLW, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(4):981-991.

9. 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).
10. Bùi Vinh Quang, Phạm Lâm Sơn NCH. Đánh giá hiệu quả bước đầu xạ trị điều biến liều bệnh ung thư vòm họng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2016;1:331-336.
11. GCO-WHO. Global Cancer Observatory. Published 2020. Accessed September 28, 2022. <https://gco.iarc.fr/>
12. Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, Chan ATC. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10022):1012-1024.
13. Xu FH, Xiong D, Xu YF, et al. An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein-Barr virus activation. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(18):1396-1410.
14. Chien YC, Chen CJ. Epidemiology and Etiology of Nasopharyngeal Carcinoma: Gene-Environment Interaction. <http://dx.doi.org/10.1142/S0219836303000074>. 2012;01(01):1-19.
15. Li X, Fasano R, Wang E, Yao KT, Marincola F. HLA associations with nasopharyngeal carcinoma. *Curr Mol Med*. 2009;9(6):751-765.
16. Netter Frank. *Atlas Giải Phẫu Người*. Nhà xuất bản Y học; 2015.
17. Robbins KT, Atkinson JLD, Byers RM, Cohen JI, Lavertu P, Pellitteri P. The use and misuse of neck dissection for head and neck cancer. *J Am Coll Surg*. 2001;193(1):91-102.
18. Lee AWM, Foo W, Law SCK, et al. Nasopharyngeal carcinoma: presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hong Kong Med J = Xianggang yi xue za zhi*. 1997;3(4):355-361.
19. Wen YH, Zhu XL, Lei W Bin, Zeng YH, Sun YQ, Wen WP. Narrow-band imaging: a novel screening tool for early nasopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(2):183-188.
20. Abdel Razek AAK, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(1):11-18.

21. 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*. 2003;57(2):481-488.
22. Mohandas A, Marcus C, Kang H, Truong MT, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the Management of Nasopharyngeal Carcinoma. <http://dx.doi.org/102214/AJR1312420>. 2014;203(2):203.
23. 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*. 2009;36(1):12-22.
24. Lee VHF, Kwong DLW, Leung TW, et al. The addition of pretreatment plasma Epstein-Barr virus DNA into the eighth edition of nasopharyngeal cancer TNM stage classification. *Int J cancer*. 2019;144(7):1713-1722.
25. 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*. 2019;125(1):79-89.
26. Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2022 Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. Published online 2022. Accessed December 7, 2022. <https://www.nccn.org/home/member->
27. Stelow EB, Wenig BM. Update From The 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Nasopharynx. *Head Neck Pathol*. 2017;11(1):16.
28. AJCC Cancer Staging Handbook. *AJCC Cancer Staging Handb*. Published online 2010. doi:10.1007/978-0-387-88443-1
29. 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*. 2019;105(3):581-590.

30. Leung HS, King AD, Chow MWS, Lai CCF, Vlantis AC, Wong KT. Imaging considerations for salvage surgery in nasopharyngeal carcinoma: what surgeons need to know. *Clin Radiol*. 2022;77(8):592-599.
31. Zou X, Wang SL, Liu YP, et al. A curative-intent endoscopic surgery for postradiation nasopharyngeal necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun*. 2018;38(1).
32. Zou X, Wang SL, Liu YP, et al. A curative-intent endoscopic surgery for postradiation nasopharyngeal necrosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun (London, England)*. 2018;38(1).
33. Chen W, Wang F, Yang Z, et al. Long-term efficacy and adverse reactions of IMRT combined with Endostar versus IMRT combined with chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study. *Ann Palliat Med*. 2021;10(11):11891-11900.
34. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Liang WM, Jiang RS, Wang WY. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):631-637.
35. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Superiority of five year survival with chemoradiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC): Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388. phase III study: final repor. *Proc Am Soc Clin*. 2001;Oncol 15:(Abstract 905).
36. Chan ATC, Teo PML, Ngan RK, et al. Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2038-2044.
37. Lee AWM, 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6966-6975.

38. Chan ATC, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3568-3576.
39. Ohno T, Thinh DHQ, Kato S, et al. Radiotherapy concurrently with weekly cisplatin, followed by adjuvant chemotherapy, for N2-3 nasopharyngeal cancer: a multicenter trial of the Forum for Nuclear Cooperation in Asia. *J Radiat Res*. 2013;54(3):467-473.
40. Chen QY, Wen YF, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(23):1761-1770.
41. Mould RF, Tai THP. Nasopharyngeal carcinoma: Treatments and outcomes in the 20th century. *Br J Radiol*. 2002;75(892):307-339.
42. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1310-1317.
43. Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):47-56.
44. Fang FM, Tsai WL, Chen HC, et al. Intensity-modulated or conformal radiotherapy improves the quality of life of patients with nasopharyngeal carcinoma: Comparisons of four radiotherapy techniques. *Cancer*. 2007;109(2):313-321.
45. Hodapp N. Der ICRU-Report 83: Verordnung, Dokumentation und Kommunikation der fluenzmodulierten Photonenstrahlentherapie (IMRT). *Strahlentherapie und Onkol* 2012 1881. 2012;188(1):97-100.
46. 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. *Radiother Oncol*. 2012;104(3):286-293.

47. Co J, Mejjia 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*. 2016;38 Suppl 1:E2130-E2142.
48. 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 Oncol*. 2015;51(11):1041-1046.
49. Đào Hoàng Chinh, Bùi Quang Biểu LVQ. 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*. 2018;4:81-86.
50. Tejpal G, JaiPrakash A, Susovan B, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A. IMRT and IGRT in head and neck cancer: Have we delivered what we promised? *Indian J Surg Oncol*. 2010;1(2):166-185.
51. Almobarak AA, Jebreel AB, Abu-Zaid A. Molecular Targeted Therapy in the Management of Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2019;11(3).
52. 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6730-6738.
53. 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*. 2008;71(5):1356-1364.
54. Ohno T, Wakatsuki M, Thinh DHQ, et al. Concurrent chemoradiotherapy for T3-4 and N0-1 nasopharyngeal cancer: Asian multicenter trial of the Forum for Nuclear Cooperation in Asia. In: *Journal of Radiation Research*. Vol 57. J Radiat Res; 2016:44-49.

55. Lê Chính Đại. 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.
56. Đặng Huy Quốc Thịnh. Hóa xạ trị đồng thời carcinoma vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ- tại vùng. *Luận Án Tiến Sĩ Y Học*. Trường Đại học Y Dược TP HCM; 2012:1-128.
57. Trần Thị Kim Phượng. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm họng giai đoạn II tại bệnh viện K. *Luận Án Tiến Sĩ Y Học*. Trường Đại Học Y Hà Nội; 2018:1-120.
58. Tao CJ, Lin L, Zhou GQ, et al. Comparison of long-term survival and toxicity of cisplatin delivered weekly versus every three weeks concurrently with intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(10).
59. Meng DF, Sun R, Peng LX, et al. A comparison of weekly versus 3-weekly cisplatin during concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma using intensity modulated radiation therapy: a matched study. *J Cancer*. 2018;9(1):92-99.
60. Zhu Q, Hu H, Tang LQ, et al. Weekly versus triweekly cisplatin plus intensity-modulated radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A propensity score analysis with a large cohort. *J Cancer*. 2018;9(19):3447-3455.
61. Givens DJ, Karnell LH, Gupta AK, et al. Adverse Events Associated With Concurrent Chemoradiation Therapy in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2009;135(12):1209-1217.
62. Avila JL, Grundmann O, Burd R, Limesand KH. Radiation-induced salivary gland dysfunction results from p53-dependent apoptosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(2):523-529.
63. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol*. 2014;32(34):3858-3867.

64. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment 2006. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):28-46.
65. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1081-1087.
66. Wu F, Wang R, Lu H, et al. Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: treatment outcomes of a prospective, multicentric clinical study. *Radiother Oncol.* 2014;112(1):106-111.
67. 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.* 2016;155(4):598-605.
68. Plataniotis GA, Theofanopoulou ME, Kalogera-Fountzila A, et al. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(4):1018-1026.
69. Chien YC, Chen JY, Liu MY, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med.* 2001;345(26):1877-1882.
70. Kwong DLW, Sham JST, Chua DTT, Choy DTK, Au GKH, Wu PM. The effect of interruptions and prolonged treatment time in radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(3):703-710.
71. Li PJ, Jin T, Luo DH, et al. Effect of Prolonged Radiotherapy Treatment Time on Survival Outcomes after Intensity-Modulated Radiation Therapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *PLoS One.* 2015;10(10).
72. Xu GZ, Li L, Zhu XD. Effect of interrupted time during intensity modulated radiation therapy on survival outcomes in patients with nasopharyngeal cancer. *Oncotarget.* 2017;8(23):37817-37825.

73. 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. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3684-3690.
74. Chen M, Yin L, Wu J, et al. Impact of plasma Epstein-Barr virus-DNA and tumor volume on prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
75. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl).
76. Bùi Vinh Quang. Nghiên cứu điều trị Ung thư vòm họng giai đoạn III-IV(M0) bằng phối hợp hóa xạ trị gia tốc ba chiều theo hình dạng khối u. *Luận Án Tiến Sĩ Y Học*. Trường Đại Học Y Hà Nội; 2012.
77. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, et al. Nasopharyngeal carcinoma in indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer*. 2012;31(4):185-196.
78. King AD, Ma BB, Yau YY, et al. The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. *Br J Radiol*. 2008;81(964):291-298.
79. Shen C, Lu JJ, Gu Y, Zhu G, Hu C, He S. Prognostic impact of primary tumor volume in patients with nasopharyngeal carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Laryngoscope*. 2008;118(7):1206-1210.
80. 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*. 2017;17(1).
81. Ho FCH, Tham IWK, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer*. 2012;12(1):98.
82. Kwong DL, Sham JS, Au GK, Choy DT. Long-term results of concurrent and adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma. https://doi.org/10.1200/jco20082615_suppl6056. 2008;26(15_suppl):6056-6056.

83. Xu T, Hu C, Wang X, Shen C. Role of chemoradiotherapy in intermediate prognosis nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* 2011;47(5):408-413.
84. 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.* 2009;75(4):1071-1078.
85. Zhao C, Han F, Lu LX, et al. Intensity modulated radiotherapy for local-regional advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ai Zheng.* 2004;23(11 Suppl):1532-1537.
86. Lin L, Yao JJ, Zhou GQ, et al. The efficacy and toxicity of individualized intensity-modulated radiotherapy based on the tumor extension patterns of nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(15):20680-20690.
87. Guo Q, Lu T, Lin S, et al. Long-term survival of nasopharyngeal carcinoma patients with Stage II in intensity-modulated radiation therapy era. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(3):241-247.
88. Mould RF, Tai THP. Nasopharyngeal carcinoma: treatments and outcomes in the 20th century. *Br J Radiol.* 2002;75(892):307-339.
89. Lee AWM, Ng WT, Hung WM, et al. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma-patient- and treatment-related risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1121-1128.
90. Lee AWM, Kwong DLW, Leung SF, et al. Factors affecting risk of symptomatic temporal lobe necrosis: Significance of fractional dose and treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(1):75-85.
91. Wang R, Wu F, Lu H, et al. Definitive intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: long-term outcome of a multicenter prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(1):139-145.

92. Zhang C, Liu L xiang, Li W zhan, et al. Cochlea sparing with a stratified scheme of dose limitation employed in intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A dosimetry study. *Med Dosim.* 2019;44(3):226-232.
93. Yao JJ, Chen FP, Zhou GQ, et al. A prospective study on radiation doses to organs at risk (OARs) during intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma patients. *Oncotarget.* 2016;7(16):21742-21752.
94. Guo R, Tang LL, Mao YP, et al. Clinical Outcomes of Volume-Modulated Arc Therapy in 205 Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: An Analysis of Survival and Treatment Toxicities. *PLoS One.* 2015;10(7).
95. Johnston M, Clifford S, Bromley R, Back M, Oliver L, Eade T. Volumetric-modulated arc therapy in head and neck radiotherapy: a planning comparison using simultaneous integrated boost for nasopharynx and oropharynx carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2011;23(8):503-511.
96. Eisbruch A, Ship JA, Dawson LA, et al. Salivary gland sparing and improved target irradiation by conformal and intensity modulated irradiation of head and neck cancer. *World J Surg.* 2003;27(7):832-837.
97. Dijkema T, Raaijmakers CPJ, Ten Haken RK, et al. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(2):449-453.
98. Mireştean C, Buzea CG, Butuc I, Zara A, Iancu DT. Comparative evaluation of the doses received by the parotid glands as predictors of xerostomia be 3D-CRT, IMRT and VMAT irradiation techniques in local advanced nasopharynx cancer. *Arch Clin Cases.* 2017;4(3):2017-4(3):146-153.
99. 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.* 2002;53(1):12-22.

100. Lee JY, Sun JM, Oh DR, et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol*. 2016;118(2):244-250.
101. Kim TH, Ko YH, Lee MA, et al. Treatment outcome of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy in the patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. *Cancer Res Treat*. 2008;40(2):62.
102. Trần Hùng. Đánh giá bước đầu hóa xạ trị cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn IIB-IVB tại Bệnh viện K năm 2007. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*. 2009;3:71-79.
103. Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS et al. Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* . 1990;8(8):1342 - 1351.
104. Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, 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. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(1):142-151.
105. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(6):513-522.
106. Nakanishi Y, Wakisaka N, Kondo S, et al. Progression of understanding for the role of Epstein-Barr virus and management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(3):435-447.
107. Đào Văn Tú NTM. Mối tương quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết tương với kết quả điều trị trong ung thư vòm họng giai đoạn II, III tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2012;1:43-46.
108. Zhao FP, Liu X, Chen XM, et al. Levels of plasma Epstein-Barr virus DNA prior and subsequent to treatment predicts the prognosis of nasopharyngeal carcinoma. *Oncol Lett*. 2015;10(5):2888-2894.

109. 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*. 2009;36(1):12-22.
110. 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. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):163-171.
111. Tham IWK, Hee SW, Yeo RMC, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy-the national cancer centre singapore experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(5):1481-1486.
112. Nguyễn Hữu Thọ. Nghiên cứu xây dựng phác đồ điều trị ung thư vòm họng qua 458 bệnh nhân từ 1983 đến 1993. *Luận Án Phó Tiến Sĩ Y Học*. Trường Đại Học Y Hà Nội; 1995.
113. Ngô Thanh Tùng. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả xạ trị ung thư biểu mô không biệt hóa vòm họng tại Bệnh viện K GD 93-95. *Luận Văn Thạc Sĩ Y Học*. Trường Đại Học Y Hà Nội; 2001.
114. Heng DMK, Wee J, Fong KW, et al. Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 1999;86(10):1912-1920.
115. Chua DTT, Sham JST, Kwong DLW, Au GKH. Treatment outcome after radiotherapy alone for patients with Stage I-II nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2003;98(1):74-80.
116. Xiao WW, Han F, Lu TX, Chen CY, Huang Y, Zhao C. Treatment outcomes after radiotherapy alone for patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):1070-1076.
117. KOMATSU M, TSUKUDA M, MATSUDA H, et al. Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy versus Induction Chemotherapy Followed by Radiation in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Anticancer Res*. 2012;32(2).

118. Zhong YH, Dai J, Wang XY, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and cisplatin followed by intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(6):1577-1583.
119. Lu H, Chen J, Huang B, et al. Feasibility and efficacy study of weekly cisplatin with concurrent intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: preliminary results. *Oral Oncol*. 2010;46(10):743-747.
120. Jagdis A, Laskin J, Hao D, Hay J, Wu J, Ho C. Dose delivery analysis of weekly versus 3-weekly cisplatin concurrent with radiation therapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). *Am J Clin Oncol*. 2014;37(1):63-69.
121. Tang J, Zou GR, Li XW, Su Z, Cao XL, Wang BC. Weekly versus triweekly cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *J Cancer*. 2021;12(20):6209-6215.
122. Mao YP, Tang LL, Chen L, et al. Prognostic factors and failure patterns in non-metastatic nasopharyngeal carcinoma after intensity-modulated radiotherapy. *Chin J Cancer*. 2016;35(1):103.
123. 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 Oncol*. 2018;77:16-21.
124. Tang LL, Sun Y, Mao YP, et al. Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014;110(3):404-408.
125. Mazul AL, Stepan KO, Barrett TF, et al. Duration of radiation therapy is associated with worse survival in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2020;108:104819.
126. Xu C, Yang K Bin, Feng RJ, et al. Radiotherapy interruption due to holidays adversely affects the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma: a joint analysis based on large-scale retrospective data and clinical trials. *Radiat Oncol*. 2022;17(1).

127. Phạm Lâm Sơn. Đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm họng giai đoạn III-IV (N2,3) bằng hóa xạ đồng thời tại bệnh viện K. *Luận Văn Thạc Sĩ Y Học*. Trường Đại Học Y Hà Nội; 2010.
128. Chinh HĐ, Quảng LV. 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*. 2021;137(1):84-92.
129. Yang H, Liu C, Luo S, et al. Prognostic analysis of 152 patients with distant metastasis after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Palliat Med*. 2021;10(6):6824-6832.
130. Lee TF, Liou MH, Ting HM, et al. Patient- and therapy-related factors associated with the incidence of xerostomia in nasopharyngeal carcinoma patients receiving parotid-sparing helical tomotherapy. *Sci Rep*. 2015;5(August):1-13.
131. Li AC, Xiao WW, Shen GZ, et al. Distant metastasis risk and patterns of nasopharyngeal carcinoma in the era of IMRT: Long-term results and benefits of chemotherapy. *Oncotarget*. 2015;6(27):24511-24521.
132. Yao JJ, Zhang F, Gao TS, et al. Survival impact of radiotherapy interruption in nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: A big-data intelligence platform-based analysis. *Radiother Oncol*. 2019;132:178-187.
133. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, Jiang RS, Wang WY. Outpatient weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: High complete response and low toxicity rates. *Br J Cancer*. 2003;88(2):187-194.
134. Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Transl Oncol*. 2012;14(10):783-790.
135. Ozdemir S, Akin M, Coban Y, Yildirim C, Uzel O. Acute toxicity in nasopharyngeal carcinoma patients treated with IMRT/VMAT. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(5):1897-1900.

136. Lalya I, Marnouche EA, Abdelhak M, et al. Radiotherapy of nasopharyngeal cancer using Rapidarc: dosimetric study of military teaching hospital Mohamed V, Morocco. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):112.
137. 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*. 2020;25(7):1250-1259.
138. 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. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(5):375-385.
139. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KSC, Nam J, Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl).
140. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033-1038.
141. Melchers LJ, Van Weert E, Beurskens CHG, et al. Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology: a qualitative study into the use of the Therabite. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(9):947-954.
142. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3770-3776.
143. Baudelet M, Van den Steen L, Tomassen P, et al. Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head Neck*. 2019;41(10):3594-3603.
144. Szczesniak MM, Maclean J, Zhang T, Graham PH, Cook IJ. Persistent dysphagia after head and neck radiotherapy: a common and under-reported complication with significant effect on non-cancer-related mortality. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(11):697-703.

PHỤ LỤC

1. Phụ lục 1 (trích: Dược thư quốc gia Việt Nam)

Cisplatin

Tên chung quốc tế: Cisplatin.

Mã ATC: L01X A01.

Loại thuốc: Thuốc hóa trị liệu chống ung thư.

Dạng thuốc và hàm lượng

Lọ 10mg/20 ml, 25mg/50 ml, 50mg/100 ml.

Lọ 10mg, 25mg, 50mg bột đông khô, kèm một ống dung môi để pha tiêm.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Cisplatin là một thuốc ung thư chứa platin, có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính sinh hóa học tương tự như các chất alkyl hóa. Thuốc thường được dùng trong nhiều phác đồ điều trị do tương đối ít gây độc cho huyết học. Cisplatin tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi ADN, nên làm thay đổi cấu trúc của ADN và ức chế tổng hợp ADN.

Ngoài ra, ở một mức độ thấp hơn, cisplatin ức chế tổng hợp protein và ARN. Thuốc không có tác dụng đặc hiệu trên một pha nào của chu kỳ tế bào. Cisplatin cũng có tác dụng ức chế miễn dịch gây mẫn cảm với quang tuyến và kháng vi khuẩn.

Dược động học

Dược động học thay đổi nhiều, tùy theo liều lượng, tốc độ truyền, bồi phụ nước qua đường tĩnh mạch và dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu. Mối liên quan giữa tác dụng điều trị hoặc độc tính với nồng độ cisplatin hoặc platin trong huyết tương chưa được xác định rõ ràng. Tuy nhiên, nghiên cứu *in vitro* cho thấy chỉ có cisplatin không gắn vào protein hoặc các sản phẩm chứa platin là gây độc cho tế bào.

Hấp thu: Sau khi tiêm tĩnh mạch nhanh cisplatin trong 1 - 5 phút, hoặc truyền tĩnh mạch nhanh trong 15 phút, nồng độ thuốc và platin trong huyết tương đạt ngay tối đa. Sau khi tiêm nhanh tĩnh mạch 1 liều 50mg/m² cisplatin trong 3 - 5 phút cho người bệnh có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn là 2,3 microgam/ml, của platin toàn bộ là 4,7 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 2,7 microgam/ml. Khi truyền tĩnh mạch cisplatin trong vòng 6 hoặc 24 giờ, nồng độ huyết tương của platin toàn bộ tăng dần trong khi truyền, và đạt ngay đỉnh sau khi truyền hết. Sau khi truyền tĩnh mạch trong 6 giờ 1 liều 100mg/m² cho người có chức năng thận bình thường, nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin toàn bộ là 2,5 - 5,3 microgam/ml và của platin không gắn vào protein là 0,22 - 0,73 microgam/ml.

Truyền tĩnh mạch đồng thời cisplatin và manitol làm tăng nồng độ đỉnh trong huyết tương của platin không gắn vào protein, nhưng cũng có nghiên cứu cho rằng không có tác dụng đối với nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ hoặc platin không gắn vào protein.

Phân bố: Sau khi cho cisplatin bằng đường tĩnh mạch, platin được phân bố rộng rãi vào dịch và mô cơ thể với nồng độ cao nhất: thận, gan và tuyến tiền liệt; nồng độ thấp hơn: cơ bàng quang, tinh hoàn, tụy và lách; platin cũng phân bố vào tiêu tràng và đại tràng, tuyến thượng thận, tim, phổi, hạch, tuyến giáp, túi mật, tuyến ức, não, tiểu não, buồng trứng và tử cung. Platin tích lũy trong mô và tới 6 tháng sau khi tiêm vẫn còn phát hiện được. Platin phân bố ít nhất vào bạch cầu và hồng cầu.

Thể tích phân bố platin ở người lớn sau khi tiêm tĩnh mạch: 20 - 80 lít. Platin phân bố nhanh vào dịch màng phổi, màng bụng sau khi truyền tĩnh mạch. Cisplatin vào sữa mẹ và có ít số liệu cho rằng thuốc qua nhau thai. Platin từ cisplatin, nhanh chóng gắn mạnh vào protein của các mô và huyết

tương. Gắn này không đảo ngược được, và tăng theo thời gian. Dưới 2 - 10% platin trong máu không gắn vào protein vài giờ sau khi tiêm tĩnh mạch cisplatin.

Đào thải: Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch cisplatin, nồng độ trong huyết tương của cisplatin nguyên vẹn, platin toàn bộ và platin không gắn vào protein giảm theo 1 pha và 2 pha tương ứng. Ở người có chức năng thận bình thường, sau khi tiêm hoặc truyền nhanh cisplatin, nửa đời thải trừ của cisplatin nguyên vẹn: khoảng 20 phút; platin toàn bộ: 8,1 - 49 phút ở pha đầu và 30,5 - 107 giờ ở pha cuối; platin không gắn vào protein: 2,7 - 30 phút ở pha đầu và 32 - 53,5 phút ở pha cuối.

Sau khi tiêm hoặc truyền tĩnh mạch nhanh cisplatin ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 15 - 50% liều đào thải vào nước tiểu trong vòng 24 - 48 giờ, phần lớn trong 4 - 6 giờ đầu.

Ở người suy thận, đào thải cisplatin và các sản phẩm chứa platin chưa được đánh giá đầy đủ, có thể nồng độ trong huyết tương của platin không gắn protein tăng.

Cisplatin và/hoặc các sản phẩm chứa platin được loại bỏ rất ít qua thẩm phân máu.

Chỉ định

Cisplatin có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị:

Ung thư tinh hoàn đã di căn, ung thư buồng trứng giai đoạn muộn đã được phẫu thuật hoặc chiếu tia xạ.

Ung thư đầu và cổ đã trở với các thuốc khác.

Ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư thực quản, ung thư phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, một số ung thư ở trẻ em (u Wilms).

Ung thư bàng quang giai đoạn muộn không còn khả năng điều trị tại chỗ (phẫu thuật, tia xạ), cisplatin được dùng đơn độc trong trường hợp này.

Không nên coi cisplatin là cách lựa chọn đầu tiên để chữa ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, mà chỉ dùng phối hợp với các phương pháp phẫu thuật hoặc xạ trị để điều trị các ung thư đó ở giai đoạn muộn hoặc tái phát.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: Người bệnh có tiền sử mẫn cảm với cisplatin hoặc với các hợp chất có platin.

Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Tương đối: Người bệnh có thương tổn thận, rối loạn thính giác hoặc bị suy tủy. Cisplatin cũng chống chỉ định ở người bệnh có creatinin huyết thanh > 200 micromol/lít. Chỉ được dùng lại nếu creatinin huyết thanh < 140 micromol/lít và urê máu < 9 micromol/lít.

Thận trọng

Cisplatin chỉ được dùng dưới sự theo dõi của thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị bằng các thuốc độc với tế bào và chỉ khi xét thấy lợi ích dùng cisplatin lớn hơn nguy cơ do thuốc gây ra. Cần chuẩn bị đủ các phương tiện để có thể xử lý các tai biến.

Thuốc dễ gây thương tổn chức năng thận, nhà sản xuất khuyến cáo phải làm điện giải đồ, nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin, ure huyết trước khi bắt đầu điều trị và trước mỗi lần lặp lại liệu trình cisplatin, phải ngừng thuốc nếu nồng độ creatinin huyết thanh trên 1,5mg/dl; thương tổn thính giác, nhất là đối với trẻ em, nên cần đo thính lực trước và trong khi điều trị; suy tủy xương, nhà sản xuất khuyến cáo phải giám sát số lượng tế bào máu ngoại vi hàng tuần hoặc cách 2 tuần; mất nước và dị ứng với hợp chất có platin. Cần chú ý đặc biệt khi dùng phối hợp cisplatin với

các thuốc gây độc nhiều trên thận hoặc với các thuốc hóa trị liệu chống ung thư khác dễ bị tích lũy khi có thương tổn thận.

Thời kỳ mang thai

Cisplatin không được dùng cho người mang thai. Phụ nữ trong tuổi sinh đẻ nên dùng các biện pháp tránh thai thích hợp và chỉ dùng cisplatin khi cân nhắc thấy lợi ích hơn hẳn nguy cơ mà thuốc có thể gây ra. Nếu người bệnh mang thai trong khi dùng thuốc, cần được thông báo là thuốc có thể gây hại cho thai.

Thời kỳ cho con bú

Cisplatin vào sữa mẹ. Do thuốc có nguy cơ cao gây tác hại nặng cho trẻ, không được cho trẻ bú trong khi mẹ dùng cisplatin.

Tác dụng không mong muốn ADR

Cisplatin có độc tính cao và thường ít được dung nạp hơn so với carboplatin. Các ADR chính làm hạn chế liều dùng do cisplatin bao gồm các độc tính không do huyết học như độc tính đối với thận, thính lực, thần kinh, nôn, trong khi đó, liều pháp carboplatin lại bị hạn chế bởi các độc tính về huyết học như giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu. Sự khác biệt về độc tính và dược động học của các thuốc có thể là yếu tố quyết định quan trọng trong lựa chọn cisplatin hay carboplatin.

Thường gặp, ADR > 1/100

Máu: Suy tủy xương (giảm bạch cầu, tiểu cầu và thiếu máu) thường vừa phải và hồi phục được (25%).

Tiêu hóa: Buồn nôn, nôn (100%).

Chuyển hóa: Tăng acid uric máu (25%).

Thần kinh: Bệnh thần kinh ngoại biên, mất vị giác.

Niệu - sinh dục: Hoại tử ống thận kèm thoái hóa ống thận và phù kẽ (25%).

Tai: ù tai, giảm thính lực (30%).

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Gan: Tăng enzym gan (AST, phosphatase kiềm).

Chuyển hóa: Giảm maggesi huyết, giảm calci huyết, giảm kali huyết, giảm phosphat huyết.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Tuần hoàn: Độc với tim.

Mất: Giảm thị lực ở các mức độ khác nhau.

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng: Cisplatin được truyền tĩnh mạch. Thuốc cũng được tiêm vào trong động mạch và trong màng bụng. Bộ truyền tĩnh mạch không được chứa nhôm. Phải đọc kỹ hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

Phải tiếp nước đầy đủ cho người bệnh trước và trong 24 giờ sau khi cho cisplatin để bảo đảm tiêu tiện tốt và giảm thiểu độc tính cho thận. Nhà sản xuất thường khuyến cáo truyền tĩnh mạch 1 - 2 lít dịch trong 8 - 12 giờ trước khi cho thuốc. Ở người lớn, trừ khi có chống chỉ định, thường truyền dịch duy nhất hoặc kèm theo manitol và/hoặc furosemid với tốc độ ban đầu đủ để duy trì bài niệu 150 - 400 ml/giờ trong khi cho cisplatin và ít nhất trong 4 - 6 giờ sau khi cho cisplatin, và sau đó, duy trì bài niệu 100 - 200 ml hoặc hơn mỗi giờ trong 18 - 24 giờ tiếp theo, hoặc cho tới khi ngừng nôn và có thể uống được. Thường cho thêm kali clorid (10 - 20 mEq/lít) vào dịch truyền trong khi cho cisplatin và/hoặc sau khi cho cisplatin để bù mất kali.

Truyền tĩnh mạch: Nhà sản xuất khuyến cáo phải pha loãng liều cisplatin cần thiết vào 2 lít dung dịch dextran 5% và dung dịch natri clorid 0,33% hoặc 0,45% chứa 18,75 g manitol mỗi lít (nghĩa là 37,5 g trong 2 lít) và truyền tĩnh mạch trong vòng 6 - 8 giờ. Cần phải theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Liều lượng: Liều cisplatin phải dựa vào đáp ứng lâm sàng thận, huyết học và thính lực và dung nạp thuốc của người bệnh để đạt được kết quả điều trị tối đa với tác dụng phụ tối thiểu. Không được lặp lại liệu trình cisplatin nếu chức năng thận, huyết học và thính lực chưa trở về giới hạn có thể chấp nhận được và luôn luôn phải sẵn sàng đối phó phản ứng phản vệ. Cisplatin là 1 thuốc có nguy cơ gây nôn cao, nên phải cho thuốc chống nôn.

Ung thư vùng đầu và cổ: Cisplatin đơn độc: 80 - 120mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch 1 lần mỗi 3 tuần hoặc 50mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch vào ngày thứ nhất và ngày thứ 8 của mỗi 4 tuần. Nếu dùng phối hợp, liều cisplatin thông thường là 50 - 120mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch, số lần dùng thuốc phụ thuộc vào phác đồ đã dùng.

Suy thận: Chống chỉ định.

2. Phụ lục 2 (Nguồn: Trích Dược Thư Quốc gia Việt Nam)

FLUOROURACIL

Tên chung quốc tế: Fluorouracil.

Mã ATC: L01BC02.

Loại thuốc: Thuốc chống ung thư, loại chống chuyển hóa.

Dạng thuốc và hàm lượng

Ống tiêm: 250 mg/10 ml; lọ tiêm: 500 mg/10 ml; lọ tiêm lượng lớn nhiều liều: 2,5 g/100 ml.

Dược lý và cơ chế tác dụng

Fluorouracil là thuốc chống chuyển hóa pyrimidin có fluor. Khi fluorouracil chuyển hóa theo con đường đồng hóa, thuốc phong bế phản ứng methyl hóa acid deoxyuridylic thành acid thymidilic. Do đó fluorouracil cản trở sự tổng hợp acid deoxyribonucleic (DNA) và ức chế ở mức độ kém hơn sự tạo thành acid ribonucleic (RNA). Vì DNA và RNA cần thiết cho sự phân chia và phát triển tế bào, mà fluorouracil lại gây ra thiếu thymine, nên làm cho sự phát triển mất cân bằng và tế bào bị chết. Hiệu quả thiếu hụt DNA và RNA càng rõ nét ở các tế bào phát triển nhanh và tốc độ fluorouracil thâm nhập vào tế bào càng nhanh. Fluorouracil tác động đặc hiệu lên pha S của chu kỳ phân bào.

Dược động học:

Fluorouracil thường dùng dùng tiêm tĩnh mạch và có nửa đời chuyển hóa ngắn. Mặc dù thuốc vẫn có hoạt tính khi uống, nhưng khả dụng sinh học không ổn định.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc phân bố vào các khối u, niêm mạc tiêu hóa, tủy xương, gan và các mô khác của cơ thể. Mặc dù ít tan trong mỡ nhưng fluorouracil dễ dàng thâm qua hàng rào máu - não và phân bố vào dịch não tủy, và mô não. Nồng độ của thuốc hoặc của các chất chuyển hóa của thuốc

trong khối u cao hơn ở các mô xung quanh hoặc mô bình thường. Trong một số khối u, thuốc tồn tại lâu hơn so với ở mô lành.

Nửa đời thải trừ trung bình khối huyết tương của thuốc tiêm tĩnh mạch vào khoảng 16 phút (từ 8 đến 20 phút) và phụ thuộc vào liều dùng. Không còn thấy thuốc ở dạng nguyên vẹn trong huyết tương sau khi tiêm tĩnh mạch được 3 giờ.

7 - 20% thuốc thải trừ ở dạng không biến đổi qua nước tiểu sau 6 giờ, trong số này tới hơn 90% thải trừ ngay giờ đầu. Phần còn lại bị chuyển hóa ở gan tạo ra các chất giáng hóa (carbon dioxid, urê, alpha-fluoro-beta-alanin) không có hoạt tính. Các chất này cũng được bài xuất qua nước tiểu sau 3 - 4 giờ.

Khi dùng tại chỗ, khoảng 6% lượng thuốc được hấp thu nhưng không đủ gây tác dụng toàn thân. Thuốc có tác dụng mạnh lên các tế bào đang tăng sinh nhanh. Sự đáp ứng điều trị bắt đầu là ban đỏ, tạo mụn nước, trợt da, loét nông, hoại tử và cuối cùng tái tạo lại biểu mô.

Chỉ định

Adenocarcinom (ung thư biểu mô tuyến) ống tiêu hóa đại tràng, trực tràng
Ung thư vú.

Ung thư đầu, cổ, gan, tụy Carcinom (ung thư biểu mô) buồng trứng, cổ tử cung, bàng quang, gan và tụy.

Dùng ngoài da: Điều trị tổn thương da nông ác tính và tiền ác tính; dày sừng tuổi già; dày sừng quang hóa; u sừng gai; bệnh Bowen; carcinom nông tế bào đáy. Carcinom tế bào đáy và tế bào vảy xuyên sâu thường không đáp ứng với liệu pháp fluorouracil. Thuốc chỉ được dùng tạm thời khi không có phương pháp điều trị nào khác.

Chống chỉ định

Đị ứng với thuốc hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Người bị suy dinh dưỡng.

Người bị suy tủy; bạch cầu $\leq 5\ 000/\text{mm}^3$, tiểu cầu $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$.

Người bị nhiễm khuẩn nặng.

Người bị phẫu thuật lớn trong tháng trước đó.

Người bị thiếu hụt enzym dihydroxypyrimidin dehydrogenase (DPD).

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

Liều lượng và cách dùng

Tiêm tĩnh mạch cho người lớn:

Fluorouracil có thể tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch. Liều dùng thường dựa vào thể trọng người bệnh. Nếu béo phì, hoặc tăng trọng do phù cổ trướng hoặc các dạng giữ nước khác thì tính theo trọng lượng lý tưởng. Liều dưới đây có thể giảm đi 1/3 hoặc 1/2 nếu thể trạng người bệnh dinh dưỡng kém, sau phẫu thuật lớn (trong vòng 30 ngày), suy tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), suy gan, suy thận.

Điều trị khởi đầu:

Có thể truyền hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng truyền được ưa dùng hơn vì ít độc hơn.

Truyền tĩnh mạch:

15 mg/kg/ngày, không quá 1 g cho 1 lần truyền. Thuốc được hòa trong 500 ml dextrose 5% hoặc 500 ml natri clorid 0,9%, truyền tốc độ 40 giọt/phút trong 4 giờ, hoặc truyền trong 30 - 60 phút, hoặc truyền liên tục trong 24 giờ. Liều hàng ngày này được truyền liên tiếp cho đến khi độc tính xuất hiện hoặc cho đến khi được 12 - 15 g. Đây là cho 1 đợt điều trị. Một số người bệnh dùng tới 30 g với liều tối đa 1 g/ngày. Liều hàng ngày không bao giờ được quá 1 g. Giữa 2 đợt điều trị nên nghỉ 4 - 6 tuần.

Tiêm tĩnh mạch: 12 mg/kg/ngày, liên 3 - 4 ngày (tối đa là 0,8 - 1 g/ngày). Nếu không xuất hiện ngộ độc thuốc có thể dùng tiếp 6 mg/kg/ngày vào ngày

thứ 5, thứ 7 và thứ 9. Nếu xuất hiện nhiễm độc thì ngừng cho đến khi các dấu hiệu ngộ độc rút mới dùng liều tiếp theo. Một cách khác là dùng liều 15 mg/kg, 1 lần/tuần trong suốt cả đợt điều trị, như vậy không cần dùng liều khởi đầu nữa. Sau đó 4 - 6 tuần lặp lại; hoặc mỗi tuần dùng liều duy trì 5 - 15 mg/kg, tới liều tối đa là 1 g mỗi tuần.

Quá liều và xử trí

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Các biểu hiện quá liều là buồn nôn, nôn, ỉa chảy, viêm loét đường tiêu hóa, chảy máu đường tiêu hóa, ức chế tủy xương (giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt). Người bệnh có biểu hiện quá liều fluorouracil nên được kiểm tra công thức máu ít nhất trong 4 tuần. Nếu có xuất hiện bất thường, cần điều trị phù hợp.

Thông tin qui chế

Fluorouracil có trong Danh mục thuốc thiết yếu tân dược ban hành lần thứ VI, năm 2013 và Danh mục thuốc tân dược thuộc phạm vi thanh toán của quỹ bảo hiểm y tế, năm 2015.

Tên thương mại 5- Fluorouracil “Ebewe”; Fivoflu; Kuptoral.

3. Phụ lục 3: Bảng chỉ số Karnofsky

| | | |
|--|-----|---|
| Có thể thực hiện các hoạt động bình thường và làm việc; không cần chăm sóc đặc biệt | 100 | Hoạt động bình thường; không có bằng chứng của bệnh. |
| | 90 | Có thể thực hiện các hoạt động bình thường; các dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh ít. |
| | 80 | Cố gắng hoạt động bình thường; có một số dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh |
| Không thể làm việc; có thể tự chăm sóc cho hầu hết các nhu cầu cá nhân tại nhà; chỉ cần hỗ trợ khi cần thiết | 70 | Chỉ tự làm nhu cầu cá nhân; không thể tiếp tục hoạt động bình thường hoặc làm công việc tích cực. |
| | 60 | Cần trợ giúp không thường xuyên, nhưng có thể tự làm đến hầu hết các nhu cầu cá nhân. |
| | 50 | Yêu cầu hỗ trợ đáng kể và chăm sóc y tế thường xuyên |
| Không thể tự làm các nhu cầu cá nhân; yêu cầu tương đương với chăm sóc tại cơ sở Y tế hoặc bệnh viện; bệnh có thể tiến triển nhanh chóng | 40 | Yêu cầu sự chăm sóc và trợ giúp đặc biệt. |
| | 30 | Tàn tật nặng; nhập viện được chỉ định mặc dù không xảy ra tử vong. |
| | 20 | Bệnh rất nặng; cần thiết nhập viện; cần thiết điều trị hỗ trợ tích cực. |
| | 10 | Tiến trình tử vong nhanh chóng. |
| | 0 | Tử vong |

4. Phụ lục 4: Đáp ứng điều trị theo RECIST

| Các nguyên tắc | |
|--|---|
| Phương thức chẩn đoán hình ảnh | CLVT có tiêm cản quang hoặc CHT có tiêm đối quang từ, độ dày lát cắt ≤ 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"> - Tổn thương đo được với đường kính trục dài nhất ≥ 10 mm trên CLVT hoặc CHT - Hạch: đường kính trục ngắn ≥ 15mm trên CLVT hoặc CHT |
| Số lượng tổn thương đích | <ul style="list-style-type: none"> - Tối đa 5 tổn thương đích - Tối đa 2 tổn thương đích trên một cơ quan |
| Đo kích thước tổn thương đích | <ul style="list-style-type: none"> - Khối u: đường kính theo trục dài nhất - Hạch: đường kính theo trục ngắn (chỉ những hạch ≥ 15mm) |
| Tổn thương không đích | <ul style="list-style-type: none"> - Các tổn thương u theo trục dài < 10 mm - Hạch bệnh lý với trục ngắn ≥ 10 mm và < 15mm |
| Mức độ đáp ứng | Tiêu chí đánh giá |
| Đáp ứng hoàn toàn (complete response - CR) | <ul style="list-style-type: none"> - Tất cả các tổn thương đích biến mất - Tất cả các hạch (đích hoặc không đích) đều giảm kích thước < 10 mm theo trục ngắn - Không có tổn thương mới |
| Đáp ứng một phần (partial response - PR) | <ul style="list-style-type: none"> - Giảm tổng đường kính dài nhất của các tổn thương đích $\geq 30\%$ |

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - 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) - Không có tổn thương mới |
| Bệnh không thay đổi (minor response - MR) | Tất cả các trường hợp còn lại |
| Bệnh tiến triển (progression disease - PD) | <ul style="list-style-type: none"> - Tăng tổng đường kính dài nhất của tổn thương đích $\geq 5\text{mm}$ (giá trị tuyệt đối) và $\geq 20\%$ (giá trị tương đối) - <i>Hoặc</i> có một hoặc nhiều tổn thương mới - <i>Hoặc</i> tiến triển rõ rệt của các tổn thương không đích |

5. Phụ lục 5: Đánh giá độc tính cấp theo CTCAE 4.0

| Triệu chứng | Độ 0 | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 | Độ 4 |
|----------------|----------------|--|---|---|-------------------------|
| Trên lâm sàng | | | | | |
| Mệt mỏi | Không | Mệt mỗi nhẹ | Mệt mỗi vừa hoặc gây ảnh hưởng nhẹ đến sinh hoạt hàng ngày | Mệt mỗi gây ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt hàng ngày | Liệt giường |
| Nôn | Không | Có thể ăn được | Khó ăn | Không thể ăn được | |
| Buồn nôn | Không | 1 lần / ngày | 2 - 5 lần/ ngày | 6- 10 lần/ngày | >10 lần/ngày |
| Da | Không thay đổi | Tạo nang, ban đỏ, mề hoặc nhạt, rụng lông, tróc vảy khô, giảm mồ hôi | Ban đỏ phơn phớt hoặc rõ, da tróc vảy ứt rải rác, phù thũng vừa phải | Tróc vảy ứt liền kề trừ chỗ nếp gấp, phù thũng thành hốc | Loét chảy máu, hoại tử |
| Niêm mạc | Không thay đổi | xung huyết có thể đau nhẹ, không đòi hỏi giảm đau | Viêm niêm mạc rải rác, có thể gây viêm chảy xuất huyết, có thể đau vừa cần tới thuốc giảm đau | Viêm niêm mạc tơ huyết mảng, có thể gây đau nặng cần tới giảm đau | Loét, chảy máu, hoại tử |
| Tuyến nước bọt | Không thay đổi | Khô miệng nhẹ, nước bọt hơi quánh, có thể | Khô nước bọt mức độ vừa, nước bọt quánh, | | Hoại tử tuyến nước |

| | | | | | |
|-----------|----------------|--|--|---|---|
| | | hơi thay đổi vị giác (vị kim loại) những thay đổi này không ảnh hưởng tới thói quen ăn uống (tăng dùng đồ ăn lỏng) | dính, thay đổi vị giác rõ ràng | | bọt cấp tính |
| Thực quản | Không thay đổi | 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 |

Độc tính trên hệ tạo huyết

| | | | | | |
|--------------------|----------|---------|---------|---------|------|
| Bạch cầu (G/l) | ≥ 4 | 3-3.9 | 2-2.9 | 1-1.9 | <1.0 |
| Bạch cầu hạt (G/l) | ≥ 2 | 1.5-1.9 | 1-1.4 | 0.5-0.9 | <0.5 |
| Hemoglobin (g/l) | 120-140 | 100-BT | 80-100 | 65-79 | <65 |
| Tiểu cầu (G/l) | 150-300 | 75-BT | 50-74.9 | 25-49.9 | <25 |

| Độc tính trên gan thận | | | | | |
|--------------------------|--------|----------------|-----------------|------------------|---------------|
| SGOT (AST) (U/l/37°C) | <40 | <2.5 lần BT | 2.6-5 lần BT | 5.1-20 lần BT | >20 lần BT |
| SGPT (ALT) (U/l/37°C) | <40 | <2.5 lần BT | 2.6-5 lần BT | 5.1-20 lần BT | >20 lần BT |
| Ure (mol/l) | <7,5 | 7.6-10.9 | 11-18 | >18 | >18 |
| Creatinine (mol/l) | 96-106 | <1.5 lần BT | 1.5-3 lần BT | 3.1-6 lần BT | > 6 lần BT |

6. Phụ lục 6: Đánh giá các độc tính muộn theo RTOG/EORTC

| Độc tính | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 | Độ 4 |
|-------------------|------------------------------|---|---|---|
| Khô miệng | Độ ẩm hốc miệng bình thường. | Mất độ ẩm, nước bọt giảm, lỏng | Mất độ ẩm, nước bọt dai, dính. | Mất độ ẩm, loét niêm mạc |
| Khít hàm | Giới hạn ít | Ăn khó, khoảng cách 02 cung rang 1-2cm | Ăn rất khó, khoảng cách 2 cung răng 0,5-1cm | Ăn uống qua miệng không đủ, phải đặt ống, khoảng cách 02 cung răng < 0,5cm. |
| Hoại tử xương hàm | | ≤ 2 cm | > 2 cm hoặc hủy xương hàm. | Gãy xương hàm |
| Xơ cứng da | Không triệu chứng | Xơ hóa nhẹ (da còn độ đàn hồi) | Xơ hóa trung bình (da mất độ đàn hồi) | Xơ hóa nặng (da dày cứng, ảnh hưởng cử động của vùng cổ) |
| Giảm thính lực | Bình thường | Nhẹ (thỉnh thoảng phải lặp lại câu hỏi) | Trung bình (thường xuyên lặp lại câu hỏi) | Nặng (phải nói to hoặc dùng dụng cụ trợ thính) |

PHIẾU CUNG CẤP THÔNG TIN DÀNH CHO NGƯỜI TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên đề tài “**Đánh giá kết quả điều trị phối hợp cisplatin liều thấp và xạ trị điều biến liều bệnh ung thư vòm họng giai đoạn IIB-III**”.

Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này cần phải được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu.

2. Các vấn đề liên quan đến nghiên cứu

Mục đích của nghiên cứu: Nghiên cứu có 2 mục đích rõ ràng:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm họng giai đoạn IIB-III bằng cisplatin liều thấp và xạ trị điều biến liều.*
- 2. Đánh giá một số độc tính và tác dụng không mong muốn của phác đồ*

Khoảng thời gian dự kiến: Nghiên cứu dự kiến kéo dài từ 2015 đến 2019

2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu

Đối tượng:

Các người bệnh được lựa chọn vào nghiên cứu khi đáp ứng đủ tất cả các tiêu chuẩn dưới đây:

- Người bệnh đã được chẩn đoán xác định là ung thư vòm họng giai đoạn bệnh IIB-III, chưa di căn xa.
- Người bệnh được chẩn đoán mô bệnh học tại vòm và (hoặc) hạch cổ là ung thư biểu mô không biệt hóa (típ 3 theo WHO).
- Tuổi ≤ 75 , cả 2 giới.
- Chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 80
- Người bệnh chưa được điều trị hóa trị và xạ trị trước đây.
- Thông tin hồ sơ đầy đủ.

- Các người bệnh và gia đình được giải thích rõ liệu trình điều trị và tự nguyện chấp thuận, tuân thủ phác đồ điều trị của chuyên môn

3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

- Không đủ tiêu chuẩn chọn.
- Người bệnh có 2 ung thư đồng thời.
- Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.
- Đang mắc bệnh phối hợp ảnh hưởng đến thực hiện điều trị và theo dõi (suy thận, đái tháo đường, suy gan, tim mạch nặng...)
- Người bệnh bỏ điều trị ngoài lý do chuyên môn

4. Số người dự kiến tham gia vào nghiên cứu: dự kiến 42-60 người

5. Các bước tiến hành nghiên cứu

Ông/bà sẽ được khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng, sàng lọc các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Khi ông/bà đủ tiêu chuẩn dùng thuốc, bác sỹ sẽ đề nghị ông/bà vào chương trình. Bác sỹ hỏi để điền thông tin vào bệnh án mẫu. Ông/bà được thăm khám kỹ càng, làm các đầy đủ các xét nghiệm để đánh giá chính xác tình trạng bệnh và giai đoạn bệnh trước khi điều trị. Ông/bà sẽ được điều trị xạ trị bằng kỹ thuật điều biến liều(IMRT), hóa trị phối hợp hàng tuần phù hợp với giai đoạn bệnh. Đồng thời ông/bà sẽ được theo dõi sát trong và sau điều trị, khám và đánh giá hàng tuần, hàng tháng. Sau khi điều trị sẽ khám lại mỗi 2 tháng trong 2 năm đầu, mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo.

6. Can thiệp dùng trong nghiên cứu

Ông/bà sẽ được điều trị xạ trị bằng kỹ thuật điều biến liều(IMRT), hóa trị phối hợp hàng tuần phù hợp với giai đoạn bệnh.

7. Trách nhiệm của bạn

Nếu ông/bà đồng ý tham gia nghiên cứu này và đồng ý điều trị phối hợp hóa xạ trị đồng thời. Ông/bà sẽ phải tuân theo phác đồ điều trị của nghiên cứu

cứu, và sẽ cung cấp các thông tin cần thiết cho nghiên cứu. Trường hợp ông/bà thay đổi ý định và không muốn tiếp tục tham gia, ông/bà phải thông báo cho bác sĩ của ông/bà biết. Ông/bà được quyền tự do hủy bỏ bản chấp thuận tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không phải chịu trách nhiệm pháp lý hoặc mất đi lợi ích hay quyền lợi khác mà ông/bà được hưởng.

Khi dùng phương pháp điều trị xạ trị điều biến liều ông/bà sẽ phải chi trả một phần tiền nếu các dụng cụ và các thuốc, điều trị khác không có trong danh mục được hưởng bảo hiểm y tế, hoặc ông/bà không có bảo hiểm y tế.

8. Các rủi ro có thể gặp phải:

- *Các độc tính cấp có thể gặp trong thời gian điều trị:*
 - Mệt mỏi, nôn, buồn nôn, tiêu chảy.
 - Viêm da, viêm niêm mạc miệng, khô tuyến nước bọt.
 - Độc tính trên hệ tạo huyết gây giảm bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu.
 - Độc tính trên chức năng gan, thận gây suy gan, suy thận.
- *Các độc tính muộn có thể gặp sau điều trị:*
 - Khô miệng, khít hàm, hoại tử xương hàm, xơ cứng da, giảm thính lực, viêm thanh quản.

8. Lợi ích

Ông/bà sẽ được cấp cứu và can thiệp điều trị kịp thời tại bệnh viện K. Phương pháp điều trị cho ông/bà là phương pháp có nhiều ưu thế, ít độc tính hơn so với các phương pháp thông thường, đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước, làm tăng tỷ lệ khỏi bệnh và giảm các độc tính cấp và mạn.

Trong quá trình nghiên cứu, tình hình bệnh tật của ông/bà có thể tốt hơn, như cũ hoặc xấu đi.

Kết quả thu được từ nghiên cứu này có thể mang lại lợi ích cho ông/bà và những người bệnh ung thư vòm họng khác.

9. Các biện pháp điều trị thay thế khác

Ông/bà có thể hỏi bác sĩ điều trị để được hướng dẫn chi tiết về các phương pháp điều trị thay thế khác.

10. Sự tự nguyện tham gia/rút lui khỏi nghiên cứu

Sự tham gia nghiên cứu của ông/bà là hoàn toàn tự nguyện. Nó tùy thuộc vào quyết định của ông/bà có hoặc không tham gia nghiên cứu. Thậm chí khi ông/bà quyết định tham gia, ông/bà có quyền tự do rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không cần có một lý do nào, nhưng ông/bà phải thông báo cho bác sĩ của ông/bà biết. Điều đó sẽ không ảnh hưởng đến việc khám chữa bệnh của ông/bà. Bác sĩ của ông/bà có thể rút ông/bà ra khỏi nghiên cứu nếu họ cảm thấy điều này là tốt nhất cho ông/bà.

11. Sự chấp thuận trong việc xem xét hồ sơ, sự bảo mật và truy cập hồ sơ

Bác sĩ nghiên cứu của ông/bà sẽ thu thập thông tin về ông/bà. Trong tất cả các ghi nhận đó, tên của ông/bà được thay bằng mã số. Tất cả các dữ liệu thu thập được sẽ được cất giữ bảo mật. Các dữ liệu thu thập được sẽ được dùng vào việc đánh giá nghiên cứu và có thể dùng trong tương lai cho các nghiên cứu có liên quan. Các dữ liệu sẽ được trình lên Hội đồng Y đức nếu họ yêu cầu. Các thành viên của Hội đồng Y đức/Hội đồng khoa học có thể xem xét hồ sơ bệnh án khi cần. Các dữ liệu này có thể được sử dụng để công bố cho nghiên cứu này, tuy nhiên các thông tin của ông/bà sẽ được giữ bí mật.

12. Tổn thương liên quan đến nghiên cứu

Trường hợp có tác dụng ngoại ý liên quan đến việc điều trị hóa xạ trị đồng thời, ông/bà sẽ được theo dõi và điều trị tích cực theo các quy trình chuyên môn kỹ thuật của bệnh viện

13. Người để liên hệ khi có câu hỏi:

- Về nghiên cứu:
 - PGS TS. Vũ Hồng Thăng. Phó Khoa Điều trị A- Bệnh viện K

- TS Bùi Vinh Quang, Trưởng Khoa Xạ 5- Bệnh viện K
- **Ths. Phạm Lâm Sơn, Khoa Xạ 5- Bệnh viện K, Điện thoại 0989191646**

- Về quyền lợi của đối tượng nghiên cứu: như trên
- Trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu: như trên
Ông/bà đã đọc, được giải thích rõ ràng và thông báo đầy đủ các thông tin về nghiên cứu.

Hà nội, ngày.....Tháng...Năm

Người bệnh/ người đại diện hợp pháp

Bác sĩ điều trị

PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

*(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu không cần
bí mật danh tính)*

Họ và tên đối tượng nghiên cứu:

Tuổi:

Địa chỉ:

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: **Đánh giá kết quả điều trị phối hợp cisplatin liều thấp và xạ trị điều biến liều bệnh ung thư vòm họng giai đoạn IIB-III**

Tôi đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này. Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm

Họ tên của người làm chứng

(Ký và ghi rõ họ tên)

Họ tên của Đối tượng NC

(Ký và ghi rõ họ tên)

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu cần
bí mật danh tính)

Tôi,

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin về lợi ích và tác dụng ngoại ý, và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu)

Có

Không

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này

| | |
|--|-----------------------------|
| Ký tên của người tham gia | Ngày / tháng / năm |
| Nếu cần, | |
| * Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng | Ngày / tháng / năm |

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Hành chính:

Họ và tên: _____ Tuổi: _____ Giới: nam, nữ

Số hồ sơ: _____

Địa chỉ: _____

Số ĐT liên hệ: _____

Nghề nghiệp: _____

Khi cần báo tin cho: _____ Quan hệ: _____

Địa chỉ _____ Điện thoại _____

Ngày vào viện: _____ Ngày ra viện: _____

Chẩn đoán của tuyến trước: _____

2. Đặc điểm lâm sàng:

2.1. Triệu chứng cơ năng:

- Triệu chứng cơ năng đầu tiên:

- Các triệu chứng cơ năng khác:

1. Đau đầu

4. Chảy máu

2. Ngạt tắc mũi

5. Hạch cổ

3. Ù tai

- Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi đi khám.....tháng.

2.2. Triệu chứng toàn thân:

Da, niêm mạc _____ Gầy sút.....Kg trong thời gian.....tháng.

2.3. Tiền sử:

1. Hút thuốc

2. Uống rượu

3. Gia đình có người bị ung thư

4. Bị ung thư khác

2.4. Triệu chứng thực thể:

2.4.1. Khám u:

- Kích thước: cm. Thể tích U: 1. CHT/CLVT:

2. PET/CT:

- Vị trí:

1. Thành phải: 2. Thành trái 3. Trần vòm

4. Xâm lấn cửa mũi sau 5. Xâm lấn họng miệng

- Tính chất:

1. Sùi 2. Loét

3. Thê dưới niêm 4. Thê phối hợp

2.4.2. Khám hạch:

- Vị trí: Vị trí phân theo nhóm

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | SH |
|---|---|---|---|---|---|----|

- Kích thước: cm thể tích:

1. CHT

2. PET/CT

- Số lượng:

- Tính chất:

1. Mềm

2. Chắc

3. Cứng

4. Dính thành khối

5. Di động

6. Cố định

7. Loét

8. Đau

2.4.3. Các triệu chứng bất thường khác:

3. Các dấu hiệu cận lâm sàng:

- Huyết học:

+ CTM

HC

HST

BC

BCH

TC

+ Sinh hoá máu:

SGOT SGPT
Ure Creatinin

- **EBV trước điều trị:**

- **EBV sau điều trị:**

- Nội soi sau điều trị:

Vòm

Hạ họng thanh quản

- Chẩn đoán hình ảnh:

CLVT, CHT đầu cổ: kích thước thể tích

PET CT: kích thước thể tích

Xạ hình xương

XQ phổi

Siêu âm hạch cổ

Siêu âm ổ bụng

- Chẩn đoán tế bào học:

- Chẩn đoán mô bệnh học:

- Các xét nghiệm khác để đánh giá tình trạng bệnh chung.

4. Tóm tắt ba:

5. Chẩn đoán:

Ung thư vòm họng T N giai đoạn:

Thể GFBL:

6. Tiên lượng:

| Độc tính trên trên hệ tạo huyết | | | | | |
|---------------------------------|--|--|--|--|--|
| Bạch cầu (G/l) | | | | | |
| Bạch cầu hạt (G/l) | | | | | |
| Hemoglobin (g/l) | | | | | |
| Tiểu cầu (G/l) | | | | | |
| SGOT (AST) (U/l/37°C) | | | | | |
| SGPT (ALT) (U/l/37°C) | | | | | |
| Ure (mol/l) | | | | | |
| Creatinine (mol/l) | | | | | |

- Độc tính mạn

| Độc tính | Độ 0 | Độ 1 | Độ 2 | Độ 3 | Độ 4 |
|-------------------|------|------|------|------|------|
| Khô miệng | | | | | |
| Khít hàm | | | | | |
| Hoại tử xương hàm | | | | | |
| Xơ cứng da | | | | | |
| Giảm thính lực | | | | | |
| Tủy sống | | | | | |

- Tái phát:

| | U | Hạch |
|----------------------------------|---|------|
| Vị trí tái phát | | |
| Thời gian phát hiện (tháng, năm) | | |

- Di căn xa:

| | Xương | Phổi | Gan | Não | Khác |
|-----------|-------|------|-----|-----|------|
| Vị trí | | | | | |
| Thời gian | | | | | |

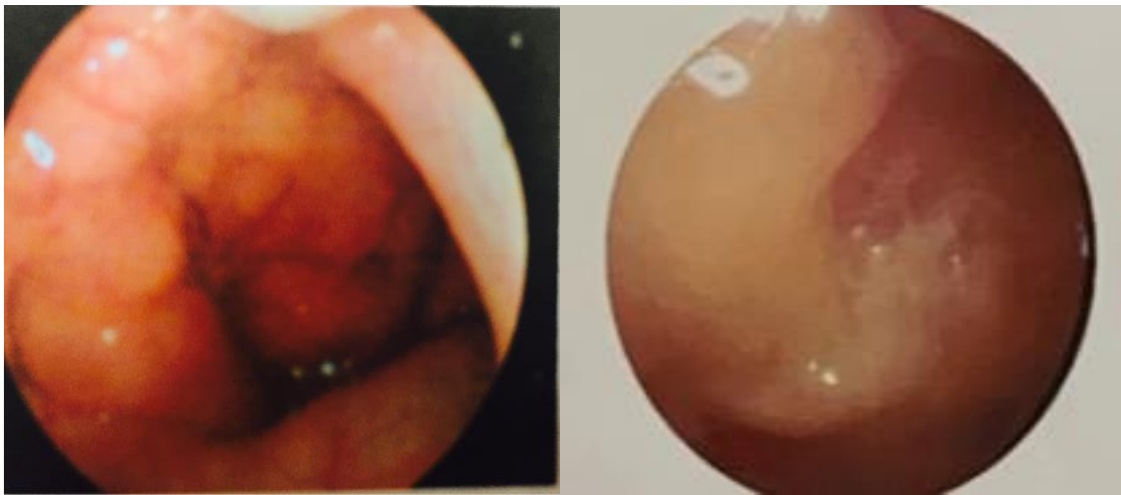
- Tử vong do:

| | Tái phát | Di căn | Khác |
|---------------------------|----------|--------|------|
| Nguyên nhân | | | |
| Thời điểm TV (tháng, năm) | | | |

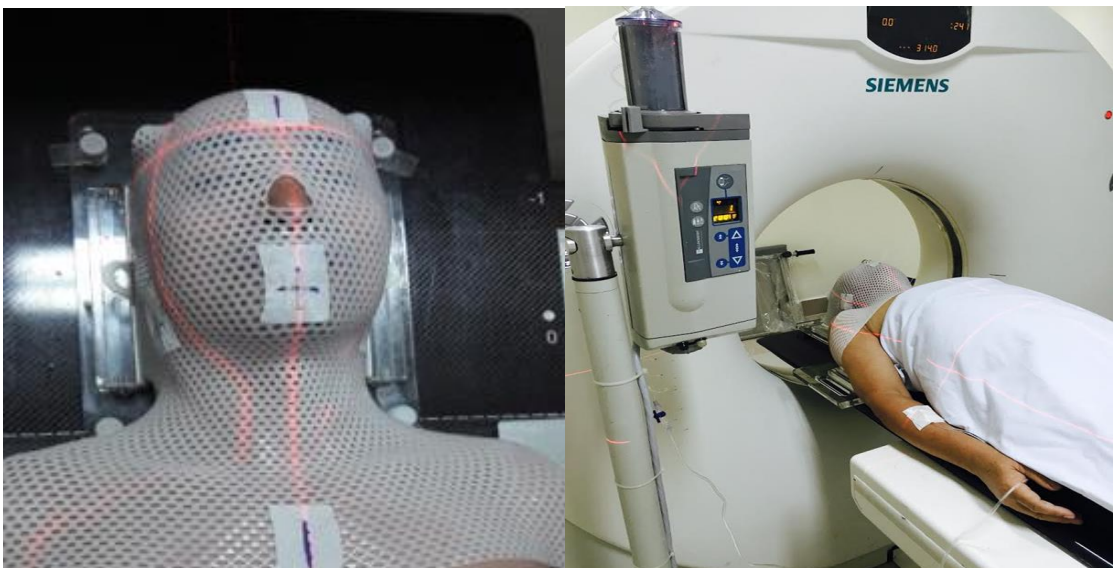
Ngày thu thập số liệu:

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA

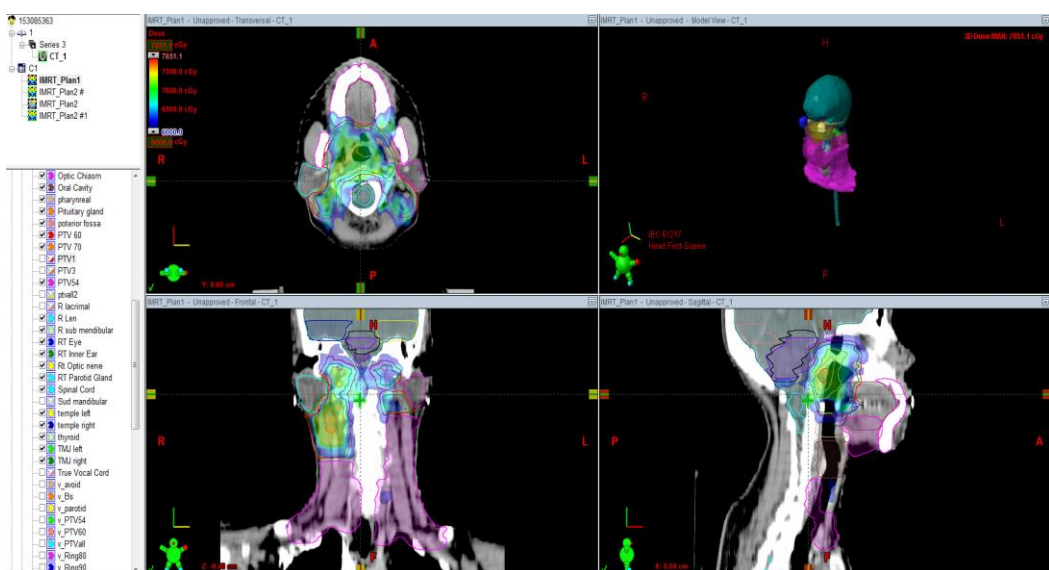
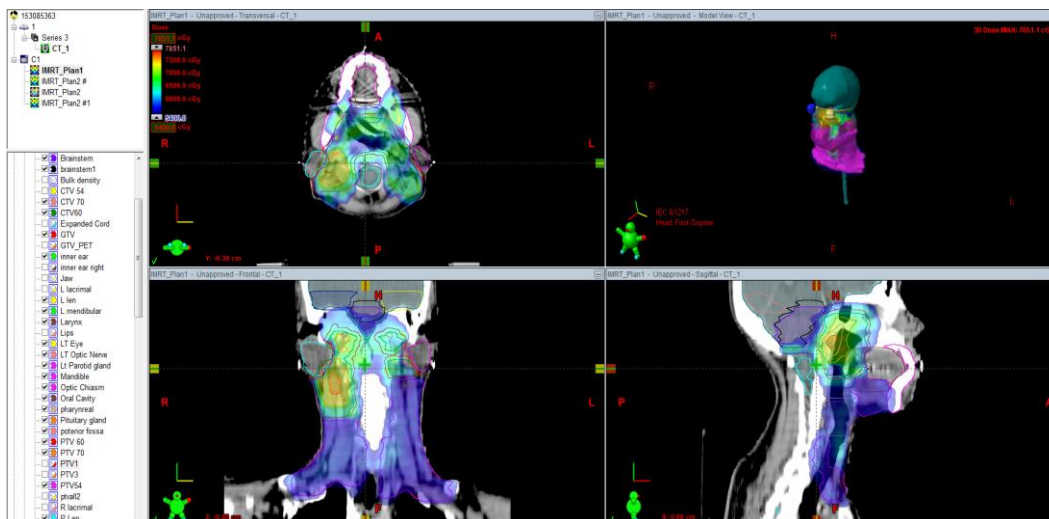
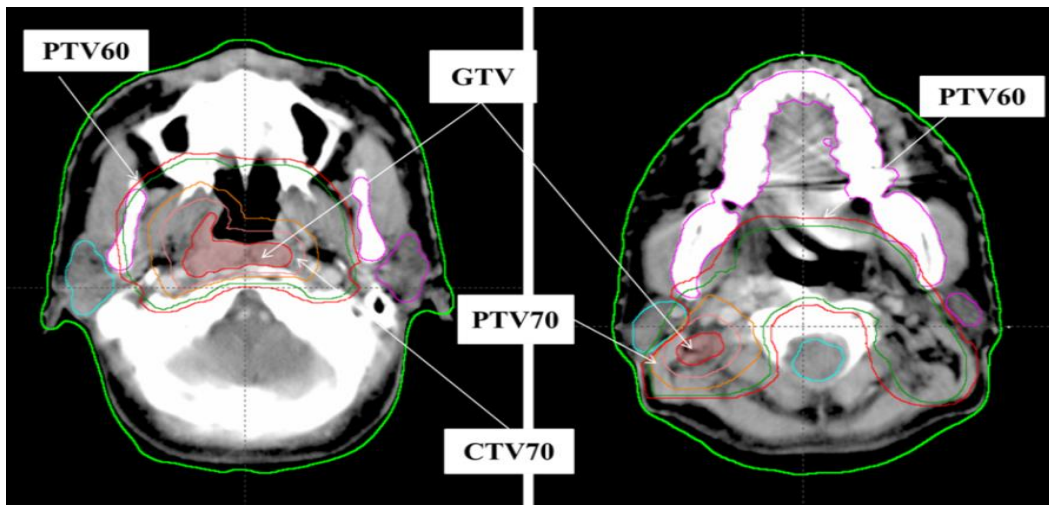
Hình ảnh nội soi NB Vũ Văn H, mã HS 64, được chẩn đoán UTVH T2N1M0 trước ĐT và sau HXĐT 42,4 Gy



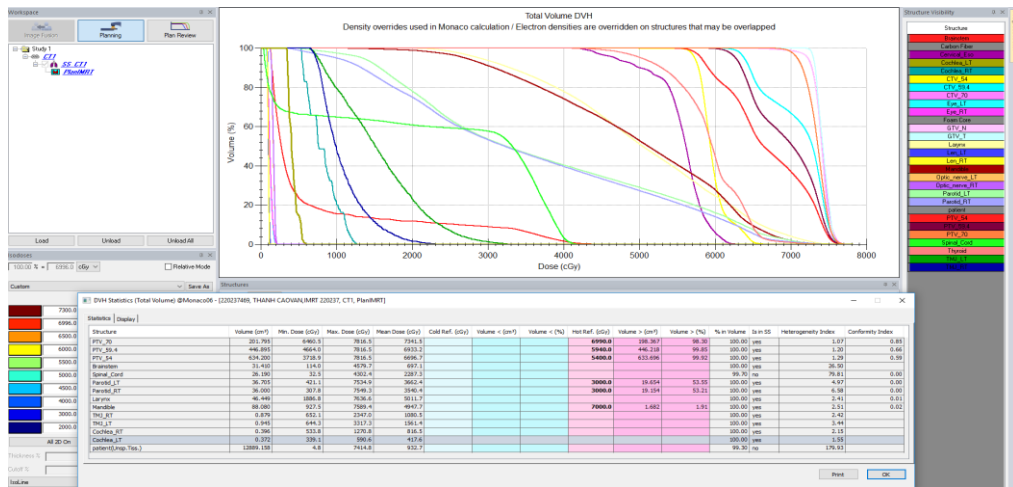
NB được làm mặt nạ cố định và chụp CLVT mô phỏng điều trị



Vẽ các thể tích và lập kế hoạch xạ trị 7 trường chiếu



Biểu đồ DVH của một số thể tích xạ trị



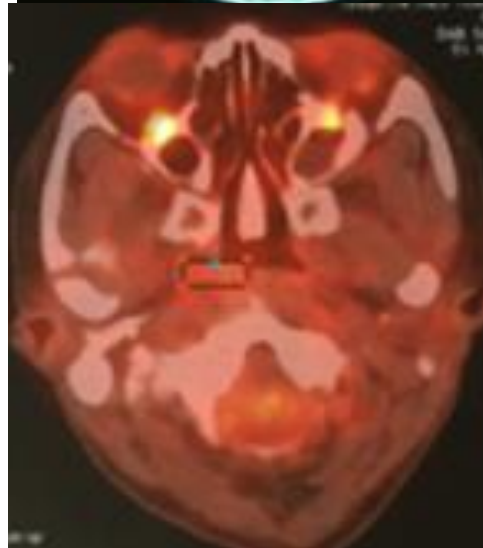
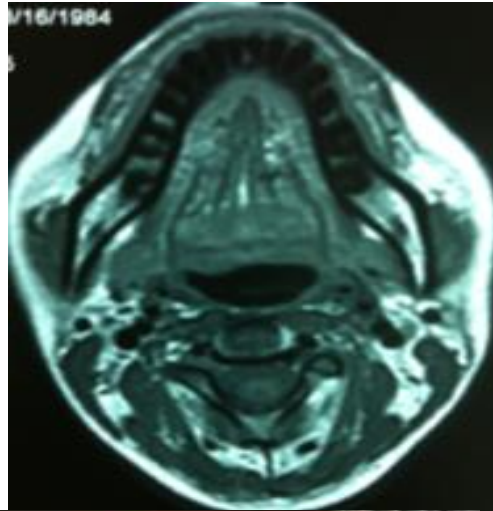
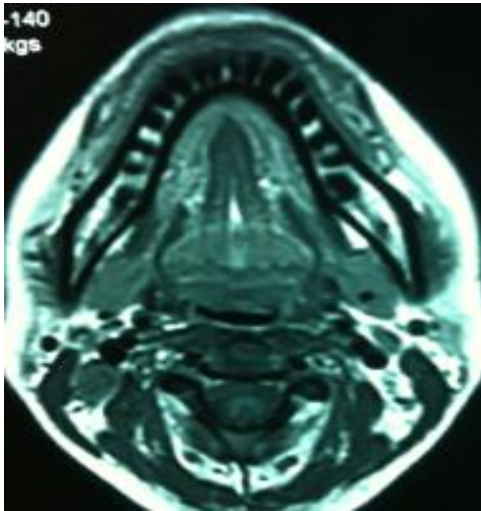
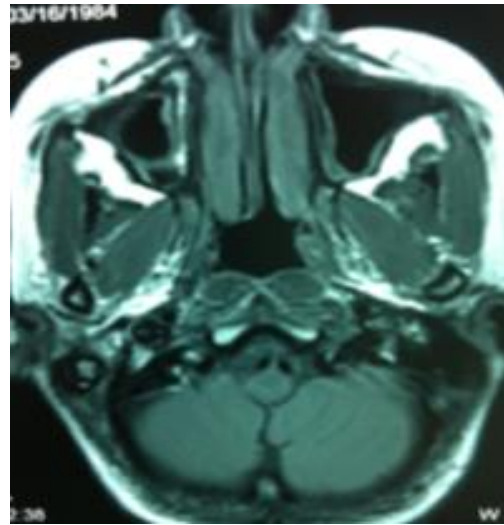
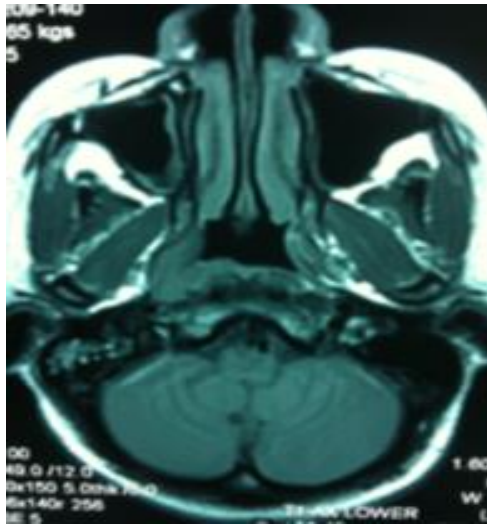
Tia xạ trên máy gia tốc



Hình ảnh viêm vòm họng sau xạ trị 1 tháng



So sánh hình ảnh trước và sau điều trị



TRƯỚC ĐT

SAU ĐT