

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN HÙNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ VÀ CHẤT LƯỢNG
CUỘC SỐNG Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG
TẠI BỆNH VIỆN K**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - Năm 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====



TRẦN HÙNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ VÀ CHẤT LƯỢNG
CUỘC SỐNG Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG
TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. TRẦN THỊ THANH HƯƠNG
2. PGS.TS. NGÔ THANH TÙNG

HÀ NỘI - Năm 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Hùng, 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 Phó giáo sư, tiến sỹ Trần Thị Thanh Hương và Phó giáo sư, tiến sỹ Ngô Thanh Tùng.
 2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
 3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.
- Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 20 tháng 12 năm 2022

Tác giả

Trần Hùng

LỜI CẢM ƠN

Từ năm 2002 đến nay, ngay khi bước vào chuyên ngành ung thư và trong suốt thời gian làm việc, em đã được sự giúp đỡ tận tình của các Thầy giám đốc bệnh viện K, Trưởng khoa xạ đầu cổ và Trưởng bộ môn ung thư trường đại học Y Hà Nội. Đó là sự hỗ trợ vô giá dành cho em suốt quá trình học tập và công tác. Đặc biệt, em xin bày tỏ sự biết ơn sâu sắc nhất đến:

PGS.TS Ngô Thanh Tùng, Trưởng khoa xạ đầu cổ - Bệnh viện K giai đoạn 2005-2022, đã giao nhiệm vụ cho em tổng kết hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm họng ngay từ khi khoa bắt đầu ứng dụng phác đồ này. Luận án chính chỉ là một kết quả từ các ý tưởng của thầy. Với cá nhân em, thầy cũng luôn yêu cầu xóa đi làm lại các dự thảo cho đến khi đạt kết quả tốt nhất.

GS.TS Trần Văn Thuận - Thứ trưởng bộ Y tế - đã hướng dẫn em luận văn cao học, trực tiếp sửa tên đề tài và mục tiêu trước khi viết đề cương dự tuyển nghiên cứu sinh.

GS.TS Lê Văn Quảng, Giám đốc bệnh viện K, trưởng bộ môn ung thư, viện trưởng Viện Ung thư Quốc gia, thầy đã cho phép đề tài được dự tuyển, hỗ trợ hết sức trong suốt quá trình học, nghiên cứu và làm việc của em.

PGS.TS Trần Thị Thanh Hương, Phó Viện trưởng Viện Ung thư Quốc gia, Bệnh viện K và trưởng bộ môn Tâm lý – Y đức, cô luôn có câu trả lời trong vòng 24h cho mỗi vấn đề, kiểm tra lại dữ liệu nguồn tất các tài liệu trong suốt thời gian nghiên cứu.

PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu, Nguyên trưởng bộ môn ung thư, luôn nhìn thấu các khó khăn và gợi mở giải pháp trong suốt quá trình học tập và làm việc của em.

Em cũng xin cảm ơn các thầy trong Ban giám hiệu, Phòng quản lý đào tạo sau đại học, Bộ môn ung thư, các đồng nghiệp ở Phòng kế hoạch tổng hợp bệnh viện K đã luôn đồng viên, hỗ trợ em trong quãng thời gian dài học tập.

Xin cảm ơn các đồng nghiệp ở khoa xạ đầu cổ về những giúp đỡ và sự tin tưởng dành cho tôi, đã tạo điều kiện tối đa cho em trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Cảm ơn người bệnh và gia đình người bệnh, những người thầy ở trường đời, nền tảng cho mọi ý tưởng nghiên cứu, tiến bộ của tôi trong suốt quá trình làm việc và học tập.

Cuối cùng, xin bày tỏ lòng biết ơn bố mẹ, vợ và các con, gia đình em trai – động lực lớn nhất của tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và viết luận án này.

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC HÌNH

DANH MỤC SƠ ĐỒ

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Ung thư vòm mũi họng.....	3
1.1.1. Dịch tế học và nguyên nhân.....	3
1.1.2. Giải phẫu và diễn biến tự nhiên.....	4
1.1.2.1. Vòm họng	4
1.1.2.2. Hạch vùng.....	5
1.1.3.3. Di căn xa	5
1.1.3. Nguyên tắc đánh giá	5
1.1.3.1. Lâm sàng	5
1.1.3.2. Chẩn đoán hình ảnh	5
1.1.3.3. Mô bệnh học.....	6
1.1.4. Tóm tắt các thay đổi trong AJCC 8th	7
1.1.5. Biến chứng mạn sau điều trị.....	8
1.1.5.1. Một số thuật ngữ liên quan đã sử dụng trong y văn	8
1.1.5.2. Tỷ lệ biến chứng mạn nghiêm trọng	9
1.1.6. Kết quả xạ trị IMRT.....	12
1.2. Cập nhật hướng dẫn thực hành điều trị cho ung thư vòm họng	14
1.2.1. Tóm tắt từ ASCO và CSCO (1.2021) về hóa xạ trị cho giai đoạn II-IV..	14
1.2.2. Xạ trị hiện đại trong ung thư vòm họng	15
1.2.2.1. Kỹ thuật xạ trị ung thư vòm họng giai đoạn II-IVA.....	15
1.2.2.2. Sử dụng kỹ thuật kết hợp hình ảnh CT và MRI (MRI-CT image fusion) khi xác định các thể tích bia	15

1.2.2.3. Sau hóa trị cảm ứng, nên vẽ thể tích khối u thô theo tổn thương trước hóa trị	16
1.2.2.4. Khi nào thì loại trừ nhóm IB và cổ thấp cần cân nhắc khối CTV?....	16
1.2.2.5. Vẽ các thể tích bia trong ung thư vòm họng	17
1.2.2.6. Phân liều và tổng liều xạ trị	20
1.2.2.7. Đồng thuận quốc tế (2019) về liều tới các cơ quan nguy cấp	20
<i>1.2.3. Khuyến cáo về chỉ định hóa xạ trị</i>	<i>22</i>
1.2.3.1. Hóa xạ trị đối với ung thư vòm họng giai đoạn II	22
1.2.3.2. Hóa xạ trị đối với ung thư vòm họng giai đoạn III-IV	23
1.2.3.3. Sự khác biệt về kết quả và định hướng tương lai cho giai đoạn III và IVA.....	29
<i>1.2.4. Vai trò EBV DNA trong thực hành điều trị ung thư vòm họng chẩn đoán mới.....</i>	<i>29</i>
1.3. Chất lượng cuộc sống và các nghiên cứu liên quan đến ung thư vòm họng	33
<i>1.3.1. Khái niệm về chất lượng cuộc sống.....</i>	<i>33</i>
<i>1.3.2. Một số công cụ đo lường chất lượng cuộc sống.....</i>	<i>34</i>
<i>1.3.3. Chất lượng cuộc sống ở người bệnh sống sau điều trị ung thư đầu cổ</i>	<i>36</i>
<i>1.3.4. Chất lượng cuộc sống là một yếu tố tiên lượng đến sống thêm trong ung thư</i>	<i>40</i>
<i>1.3.5. Một số nghiên cứu chất lượng cuộc sống trong ung thư vòm họng ..</i>	<i>42</i>
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	46
2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	46
2.2. Đối tượng nghiên cứu	46
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1.....	46
2.2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	46
2.2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	46
2.2.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2.....	46
2.2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	46
2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ.	46

2.3. Phương pháp nghiên cứu	46
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	46
2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu	46
2.3.2.1. Cỡ mẫu.....	46
2.3.2.2. Kỹ thuật chọn mẫu.....	47
2.3.3. Biến số và các chỉ số nghiên cứu.....	48
2.3.3.1 Các biến số ghi nhận đặc điểm bệnh nhân và điều trị ban đầu.....	48
2.3.3.2. Nhóm biến số và chỉ số cho mục tiêu 1	49
2.3.3.3. Nhóm biến số và chỉ số cho mục tiêu 2.....	50
2.3.4. Công cụ thu thập thông tin	57
2.3.5. Quy trình thu thập thông tin	57
2.3.5.1. Thu thập dữ liệu từ bệnh án điều trị ban đầu.....	57
2.3.5.2. Thu thập dữ liệu định kỳ mỗi 4-6 tháng/lần sau điều trị.....	58
2.3.5.3. Thu thập dữ liệu trên đối tượng lần đầu tiên có ghi nhận sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên.....	59
2.4. Phân tích số liệu.....	60
2.4.1. Phần mềm và thuật toán	60
2.4.1. Sử dụng SPSS để tính điểm QLQ-C30.....	60
2.4.3. Tính hệ số Cohen D (the Cohen's D coefficient).....	61
2.5. Không chệch sai số.....	62
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu	62
2.7. Sơ đồ nghiên cứu	64
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	65
3.1. Đặc điểm bệnh nhân và điều trị ban đầu	65
3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	65
3.1.2. Thực hiện hóa trị.....	66
3.1.3. Ảnh hưởng đến toàn trạng (PS) và biến cố bất lợi cấp tính \geq độ 3...	66
3.1.4. Ghi nhận đáp ứng	67
3.2. Kết quả điều trị, biến cố bất lợi mạn tính và một số yếu tố tiên lượng....	68

3.2.1. Ghi nhận về theo dõi sau điều trị, tái phát, di căn và ung thư thứ hai	68
3.2.1.1. Tóm tắt về theo dõi sau điều trị	68
3.2.1.2. Chi tiết về tái phát và di căn	69
3.2.1.3. Ung thư thứ hai	70
3.2.2. Kết quả sống thêm toàn bộ	71
3.2.2.1. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn T	71
3.2.2.2. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn N	71
3.2.2.3. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn TNM	72
3.2.2.4. Sống thêm toàn bộ của toàn bộ đối tượng nghiên cứu	72
3.2.3. Biến cố bất lợi mạn tính sau điều trị	73
3.2.3.1. Tính chung trên tổng số ca nghiên cứu	73
3.2.3.2. Biến cố bất lợi mạn tính trên những người sống sau điều trị 5-10 năm	75
3.2.3.3. Biến cố bất lợi mạn tính trên những ca sống thêm ≥ 10 năm	76
3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ	78
3.3. Mối liên quan giữa biến cố bất lợi mạn tính với chất lượng cuộc sống ở nhóm bệnh nhân sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên	79
3.3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu QoL	79
3.3.2. Điểm chất lượng cuộc sống	80
3.3.2.1. Kết quả thực hiện trả lời bộ câu hỏi	80
3.3.2.2. Điểm chất lượng cuộc sống cốt lõi theo thang đo EORTC QLQ-C30/80	
3.3.2.3. Điểm chất lượng cuộc sống chuyên biệt trong ung thư đầu cổ	81
3.3.3. Mối liên quan giữa biến cố bất lợi mạn tính và chất lượng cuộc sống	82
3.3.3.1. Ảnh hưởng của khô miệng	82
3.3.3.2. Ảnh hưởng của đau mạn tính	84
3.3.3.3. Ảnh hưởng của khó nuốt	85
3.3.3.4. Ảnh hưởng của tổn thương thần kinh ngoại biên	86
3.3.3.5. Ảnh hưởng của ù tai	87
3.3.3.6. Ảnh hưởng của giảm thính lực	89
3.3.3.7. Ảnh hưởng của sâu răng	91

3.3.3.8. Ảnh hưởng của xơ hóa da-mô dưới da	93
3.3.3.9. Ảnh hưởng của mệt mỏi.....	95
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	97
4.1. Kết quả điều trị ung thư vòm họng.....	97
4.1.1. Sống thêm.....	97
4.1.2. Biến cố bất lợi mạn tính.....	101
4.1.2.1. Khô miệng	101
4.1.2.2. Sâu răng	103
4.1.2.3. Nuốt khó	105
4.1.2.4. Ù tai	107
4.1.2.5. Giảm thính lực.....	109
4.1.2.6. Hoại tử xương hàm.....	110
4.1.2.7. Viêm tủy cổ	112
4.1.3. Ung thư thứ hai.....	112
4.2. Chất lượng cuộc sống ở người bệnh ung thư vòm mũi họng sau điều trị	115
4.2.1. <i>Chất lượng cuộc sống cốt lõi, EORTC QLQ-C30</i>	115
4.2.1.1. Chất lượng cuộc sống tổng thể.....	115
4.2.1.2. Chức năng thể chất (Physical functioning)	115
4.2.1.3. Chức năng vai trò (Role functioning)	116
4.2.1.4. Chức năng cảm xúc (Emotional functioning).....	118
4.2.1.4. Chức năng nhận thức (Cognitive functioning)	119
4.2.1.5. Hoạt động xã hội/chức năng xã hội (Social functioning)	121
4.2.1.6. Chất lượng cuộc sống liên quan tới mệt mỏi	122
4.2.1.7. Chất lượng cuộc sống liên quan tới vấn đề tài chính	125
4.2.1.8. Chất lượng cuộc sống liên quan tới điềm về đau.....	129
4.2.1.9. Chất lượng cuộc sống liên quan tới mất ngủ.....	132
4.2.2. <i>Chất lượng cuộc sống liên quan đến ung thư đầu cổ</i>	135
4.2.2.1. Điềm về khô miệng	135
4.2.2.2. Tình dục.....	136

4.2.2.3. Dinh dưỡng bổ sung	139
4.2.2.4. Điểm về nuốt khó.....	140
4.2.3. Hệ số ảnh hưởng của biến cố bất lợi mạn tính đến chất lượng cuộc sống	142
4.3. Những hạn chế, thách thức và cơ hội trong tương lai	144
4.3.1. Đánh giá giai đoạn TNM trong nghiên cứu đã lỗi thời.....	144
4.3.2. Không ghi nhận được một số biến cố bất lợi mạn tính do xạ trị.....	144
4.3.2.1. Hoại tử thùy thái dương	144
4.3.2.1. Suy giáp trạng sau xạ trị	145
4.3.2.2. Hẹp động mạch cảnh sau xạ trị	147
KẾT LUẬN	149
KIẾN NGHỊ	151
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG (RECIST 2000)	
THUẬT NGỮ, TIÊU CHUẨN CHUNG VỀ CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU	
<i>ĐÁNH GIÁ KHI ĐIỀU TRỊ</i>	
<i>BỆNH ÁN THEO DÕI</i>	
BỘ CÂU HỎI KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỐT LỖI	
BỘ CÂU HỎI CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ ĐẦU CỘ	
BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU	
XÁC NHẬN CỦA BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU	
ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU	
DANH SÁCH BỆNH NHÂN ĐƯỢC CHỌN VÀO NGHIÊN CỨU	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: Ủy ban liên hợp về Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
ASCO	: Hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (American Society of Clinical Oncology)
CSCO	: Hội Ung thư lâm sàng Trung Quốc (Chinese Society of Clinical Oncology)
CTCAE	: Tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTV	: Thể tích bia lâm sàng (Clinical Target Volume)
EBV	: Virus Epstein -Bar (Epstein-Bar virus)
EORTC	: Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
QLQ-C30	: 30 câu hỏi cốt lõi về chất lượng cuộc sống (The EORTC Core Quality of Life questionnaire)
QLQ-H&N35	: 35 câu hỏi chuyên biệt về chất lượng cuộc sống trong ung thư đầu cổ (EORTC Quality of life - Head and Neck Cancer Module)
ESMO	: Hội Ung thư Châu Âu (European Society for Medical Oncology)
GTV	: Thể tích khối u thô (Gross Tumor Volume)
HR	: Hazard ratio
IMRT	: Xạ trị điều biến liều (Intensity-modulated Radiotherapy)
OAR	: Cơ quan nguy cấp (Organs at risk)
OR	: Tỷ số nguy cơ (Odds ratio)
PET/CT	: Chụp cắt lớp phát xạ positron (Positron Emission Tomography/Computed Tomography)
PTV	: Thể tích lập kế hoạch điều trị (Planning Target Volume)
QoL	: Chất lượng cuộc sống (quality of life)
RR	: Nguy cơ tương đối (Relative risk)
SEER	: Chương trình Giám sát, Dịch tễ học và Kết quả Cuối cùng (The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program)

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Phân loại mô bệnh học của ung thư vòm họng	6
Bảng 1.2: Tóm tắt thay đổi trong AJCC 8 th	7
Bảng 1.3 : Tỷ lệ biến chứng mạn nghiêm trọng sau xạ trị với kỹ thuật quy ước (không hóa trị đồng thời) cho ung thư vòm họng	10
Bảng 1.4: Tóm tắt kết quả xạ trị IMRT ở một số trung tâm	12
Bảng 1.5: Hướng dẫn của ASCO và CSCO (1.2021) trong thực hành.....	14
Bảng 1.6: Chi tiết xác định các thể tích bia	17
Bảng 1.7: Các tiêu chí ưu tiên và chấp nhận về liều đến cơ quan nguy cấp.....	21
Bảng 1.8: Phân loại và tần suất sử dụng trong 1498 công bố về chất lượng cuộc sống trên người bệnh ung thư đầu cổ.....	35
Bảng 2.1: Điểm cốt lõi chất lượng cuộc sống (QLQ-C30 3.0).....	54
Bảng 2.2: Điểm cho bảng câu hỏi EORTC QLQ-H & N 35	55
Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	65
Bảng 3.2: Thực hiện hóa trị.....	66
Bảng 3.3: Ảnh hưởng đến toàn trạng và biến cố bất lợi cấp tính \geq độ 3	66
Bảng 3.4: Ghi nhận đáp ứng.....	67
Bảng 3.5. Tóm tắt về theo dõi sau điều trị	68
Bảng 3.6. Tình trạng tái phát, di căn xa của bệnh nhân.....	69
Bảng 3.7. Đặc điểm chi tiết về 6 ca có ung thư thứ hai	70
Bảng 3.8. Biến cố bất lợi mạn tính, trên tổng số ca nghiên cứu (n=282)	73
Bảng 3.9. Biến cố bất lợi mạn tính trên số ca sống sau điều trị 5 – 10 năm (n=167)	75
Bảng 3.10. Biến cố bất lợi mạn tính trên số ca sống thêm \geq 10 năm (n=68)	76
Bảng 3.11. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ.....	78
Bảng 3.12: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu nghiên cứu QoL.....	79
Bảng 3.13. Kết quả thực hiện trả lời bộ câu hỏi về chất lượng cuộc sống	80
Bảng 3.14: Điểm chất lượng cuộc sống cốt lõi theo EORTC QLQ-C30	80
Bảng 3.15: Điểm chất lượng cuộc sống chuyên biệt trong ung thư đầu cổ.....	81

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của khô miệng đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng	82
Bảng 3.17. Ảnh hưởng của khô miệng đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng	83
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của đau mạn tính đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng	84
Bảng 3.19. Ảnh hưởng đau mạn tính đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng.....	84
Bảng 3.20. Ảnh hưởng của khó nuốt đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng	85
Bảng 3.21. Ảnh hưởng của khó nuốt đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng	85
Bảng 3.22. Ảnh hưởng của tổn thương thần kinh ngoại biên đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng	86
Bảng 3.23. Ảnh hưởng của tổn thương thần kinh ngoại biên đến EORTC QLQ-C30 về các điểm các triệu chứng	86
Bảng 3.24. Ảnh hưởng của ù tai đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng	87
Bảng 3.25. Ảnh hưởng của ù tai đến EORTC QLQ-C30 về điểm các điểm triệu chứng	88
Bảng 3.26. Ảnh hưởng giảm thính lực đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng	89
Bảng 3.27. Ảnh hưởng giảm thính lực đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng	90
Bảng 3.28. Ảnh hưởng của mức độ sâu răng đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng.....	91
Bảng 3.29. Ảnh hưởng của sâu răng đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng	92
Bảng 3.30. Ảnh hưởng của xơ hóa da-mô dưới da đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng.....	93

Bảng 3.31. Ảnh hưởng của xơ hóa da-mô dưới da đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng	94
Bảng 3.32. Ảnh hưởng mệt mỏi đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng	95
Bảng 3.33. Ảnh hưởng của mức độ mệt mỏi đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng.....	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Giải phẫu cắt ngang qua vòm họng.....	4
Hình 1.2: Sự khác nhau về phân giai đoạn T và N giữa AJCC 7 th và 8 th	8
Hình 1.3: Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống ở người bệnh sau điều trị ung thư đầu cổ.....	38
Hình 1.4: Chất lượng cuộc sống sau điều trị ung thư đầu cổ từ 5 năm trở lên đo bằng EORTC QLQ-C30.....	40

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu	64
-----------------------------------	----

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn T	71
Biểu đồ 3.2: Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn N.....	71
Biểu đồ 3.3: Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn TNM.....	72
Biểu đồ 3.4: Đường cong sống thêm toàn bộ ở đối tượng nghiên cứu.....	72
Biểu đồ 3.4: Biến cố bất lợi mạn tính độ 3-4, tính trên tổng số ca nghiên cứu, n=282.....	74
Biểu đồ 3.5. Biến cố bất lợi mạn tính độ 3-4, tính trên số ca sống sau điều trị 5 – 10 năm (n=167)	76
Biểu đồ 3.6. Biến cố bất lợi mạn tính 3-4, tính trên số ca sống sau điều trị ≥ 10 năm (n=68)	77

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo của GLOBOCAN 2020, trên toàn thế giới có tổng số 133.354 ca mới mắc (chiếm 0,7% tổng số ca ung thư mới mắc) và 80.008 ca tử vong do ung thư vòm họng (0,8% tổng số ca tử vong do ung thư)¹. Việt Nam là một trong năm quốc gia có tỉ lệ mắc bệnh và số ca tử vong do căn bệnh này thuộc nhóm cao nhất thế giới².

Phân tích trên hệ thống dữ liệu ghi nhận ung thư của Hoa Kỳ (SEER) năm 2018 cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm (sau hiệu chỉnh) đã cải thiện đáng kể theo thời gian, từ 36,0% số ca được chẩn đoán trong giai đoạn 1973-1979, lên 41,7% ở thời kỳ 1980-1989, đến 46,6% trong những năm 1990-1999, đạt tới 54,7% trong khoảng năm 2000-2007 ($p < 0,01$)³.

Ở kỉ nguyên của điều trị hiện đại, từ dữ liệu ở Hongkong công bố năm 2018 trên 3.328 ca xạ trị bằng IMRT, với thời gian theo dõi trung bình 80,2 tháng cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm đạt 93,2%; 86,6%; 80,5%; 65,1%; 63,2% tương ứng với giai đoạn I, II, III, IV (theo giai đoạn AJCC 7th)⁴.

Do sự gằn, sát về giải phẫu của vòm họng với các cấu trúc quan trọng và yêu cầu cần đạt liều cao vào thể tích bia dẫn tới nguy cơ gây biến cố bất lợi do xạ trị rất lớn. Tổng tỷ lệ biến chứng do xạ trị kĩ thuật thông thường dao động từ 31% đến 66%, với các di chứng nặng nề như hoại tử thùy thái dương, mất thính giác, khô miệng, xơ hóa cổ, rối loạn chức năng các dây thần kinh sọ não, rối loạn chức năng nội tiết, hoại tử mô mềm, hoại tử xương và viêm tủy cổ. Chẩn đoán tổn thương do xạ trị có thể khó và phải loại trừ do các nguyên nhân khác (đặc biệt là do bệnh tái phát)⁵.

Mặc dù tỉ lệ độc tính thấp hơn đã đạt được với các kĩ thuật xạ trị hiện đại, những người sống sau điều trị vẫn có thể bị các biến cố bất lợi mạn tính do xạ trị như mất thính lực, bệnh thần kinh sọ não và suy giảm nhận thức tiến triển và tồn tại dai dẳng nhiều năm sau⁶. Sau điều trị ung thư vòm, có thể có 4,1% tỉ lệ mắc bệnh ác tính thứ hai (2% sau 3 năm, 5% sau 5 năm và 8% sau 8 năm) với hầu hết phát sinh ở đường tiêu hóa trên⁷. Chất lượng cuộc sống của người bệnh cũng bị

ảnh hưởng đáng kể sau điều trị một thời gian dài; mặc dù việc điều trị được đánh giá là thành công. Một số tác giả cũng đã đưa ra khuyến cáo của việc cần thiết thực hiện các nghiên cứu với thời gian theo dõi cần thiết trên 5 năm để có thể định lượng đầy đủ sự phát triển các độc tính muộn⁶.

Trong giai đoạn 2010-2013, hóa xạ đồng thời với có/không hóa trị hỗ trợ được coi là điều trị chuẩn cho ung thư vòm giai đoạn III-IV. Hóa xạ đồng thời cũng được khuyến cáo cho giai đoạn II dù ít bằng chứng (trong khoảng thời gian này)^{5, 8}. Bên cạnh đó, tập trung vào kết quả đo lường do bệnh nhân báo cáo (patient-reported outcomes (PROs) đã có từ vài thập kỷ gần đây trên những bệnh nhân bị chẩn đoán ung thư nói chung⁹. Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) là một phần của nội dung này.

Phần lớn các nghiên cứu về hóa xạ trị ung thư vòm họng tại Việt Nam cũng như tại Bệnh viện K cho đến nay, đại đa số có thời gian theo dõi dưới 5 năm và không đánh giá chất lượng cuộc sống trên những ca có sống thêm từ 5 năm trở lên. Do vậy, còn thiếu dữ liệu về độc tính muộn cũng như chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư vòm họng lâu dài sau điều trị. Vì vậy, đề tài này được thực hiện với 2 mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá sống thêm và biến cố bất lợi mạn tính phác đồ hoá xạ đồng thời triệt căn bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-IVB tại Bệnh viện K từ 2010 đến 2013.*
- 2. Đánh giá chất lượng cuộc sống và một số yếu tố ảnh hưởng ở nhóm bệnh nhân sống thêm không bệnh trên 5 năm.*

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Ung thư vòm mũi họng

1.1.1. Dịch tễ học và nguyên nhân

Theo báo cáo từ GLOBOCAN, ước tính trên toàn cầu năm 2020, ung thư vòm họng chiếm 0,7% tổng số ca ung thư mới được chẩn đoán (tổng số 133.354 ca mới mắc) và là nguyên nhân của 0,8% tổng số ca tử vong do ung thư (80.008 ca tử vong)¹. Trong топ 5 trong quốc gia có tỉ lệ mắc bệnh và số ca tử vong cao nhất thế giới có Việt Nam².

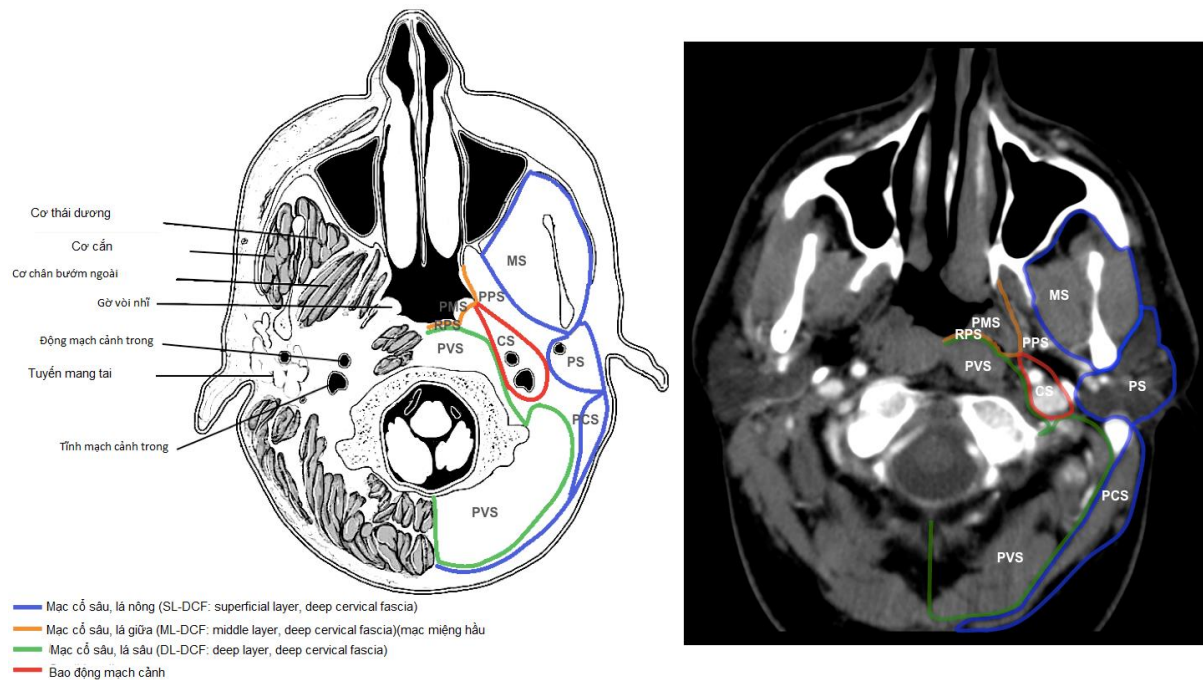
Theo “*Gánh nặng toàn cầu của ung thư vòm họng từ 2009 đến 2019: nghiên cứu quan sát dựa trên nghiên cứu về gánh nặng bệnh tật toàn cầu 2019*” (2021), trên toàn cầu, có sự gia tăng nhất quán các ca mắc từ năm 2009 đến năm 2019 (từ $121,65 \times 10^3$ vào năm 2009 lên $176,50 \times 10^3$ ca vào năm 2019, tăng 45,09%)¹⁰. Tỉ lệ mắc mới chuẩn hóa theo tuổi (ASIR) ung thư vòm mũi họng tăng từ 1,81 năm 2009 lên 2,12 vào năm 2019. Ngược lại, tỉ lệ tử vong do ung thư vòm mũi họng cho thấy có xu hướng giảm: tỉ lệ tử vong chuẩn hóa theo tuổi (ASDR/age-standardized death rate): 0,93 trong năm 2009 và 0,86 vào năm 2019; và có mối tương quan tỷ lệ nghịch với chỉ số nhân khẩu học xã hội (sociodemographic index-SDI) ở hầu hết các khu vực.

Tại các quốc gia có tỷ lệ mắc cao thì xu hướng mắc cũng như tử vong đều có xu hướng ổn định hoặc giảm theo thời gian. Gánh nặng bệnh tật và tàn tật (DALYs) do ung thư vòm họng cũng giảm. Nam giới có tỉ lệ mắc và tử vong do ung thư vòm họng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nữ giới. Phần lớn bệnh nhân có độ tuổi khởi phát lớn hơn 50 tuổi. Kết quả từ nhiều nghiên cứu cho thấy hút thuốc, nghề nghiệp với tiếp xúc formaldehyde và sử dụng rượu là những yếu tố nguy cơ chính gây tử vong liên quan đến ung thư vòm họng.

1.1.2. Giải phẫu và diễn biến tự nhiên

1.1.2.1. Vòm họng

Hình 1.1: Giải phẫu cắt ngang qua vòm họng



Nguồn: *CT neck anatomy demystified, 2016*¹¹

Chú thích: PPS (*Parapharyngeal space*): *Khoang cạnh hầu*; PMS (*Pharyngeal mucosal space*): *Khoang niêm mạc hầu*; MS (*Masticator space*): *Khoang nhai*; PS (*Parotid space*): *Khoang mang tai*; CS (*Carotid space*): *Khoang cảnh*; RPS (*Retropharyngeal space*): *khoang sau hầu*; PVS (*Perivertebral space*): *Khoang quanh đốt sống*; PCS (*Posterior cervical space*): *Khoang cổ sau*.

Vòm mũi họng bắt đầu từ trước ở sau lỗ mũi sau và kéo dài dọc theo bờ tự do của khẩu cái mềm¹². Nó bao gồm thành trên, thành sau và thành bên, nơi chứa hố Rosenmuller và niêm mạc bao phủ gờ vòm tai tạo thành miệng ống Eustachian. Thành dưới là biên trên của khẩu cái mềm. Biên sau của lỗ mũi sau và vách ngăn mũi được xếp vào nằm trong hốc mũi. Khối u vòm xâm lấn hốc mũi hoặc họng miệng nhưng không có xâm lấn khoảng cận hầu có kết quả điều trị không xấu hơn có ý nghĩa thống kê so với các khối u cư trú ở vòm họng. Xâm lấn khoảng cận hầu được định nghĩa là xâm lấn qua mạc miệng hầu vào khoảng tam giác bên họng.

1.1.2.2. Hạch vùng

Ung thư vòm họng thường biểu hiện với di căn hạch sớm¹², gồm các hạch sau hầu và hạch cổ (cả nhóm hạch cảnh và hạch gai). Kiểu di căn hạch cổ trong ung thư vòm họng thường đoán được và theo “trật tự” từ trên xuống dưới cổ. Nhảy cóc hiếm xảy ra. Trong đánh giá lâm sàng, nên đánh giá đường kính hạch lớn nhất, từng bên và nhóm hạch thấp nhất. Hạch đường giữa nên được xem được xem là hạch đối bên. Hạch cổ lớn hơn 6 cm đường kính lớn nhất và/hoặc xâm lấn đến dưới biên dưới sụn nhẫn liên kết với tiên lượng xấu nhất.

1.1.3.3. Di căn xa

Ung thư vòm “có tiếng” nguy cơ di căn xa cao. Vị trí di căn thường nhất gặp là phổi, xương, gan và di căn xa ở hạch. Hạch phía dưới xương đòn (gồm cả hạch trung thất, vùng dưới đòn, nách, háng) cũng được coi là di căn xa¹².

1.1.3. Nguyên tắc đánh giá

1.1.3.1. Lâm sàng

Đánh giá dựa trên hỏi bệnh sử, thăm khám liên quan đến u, soi trực tiếp hoặc nội soi và chẩn đoán hình ảnh¹². Thăm khám lâm sàng bao gồm kiểm tra 12 đôi dây thần kinh sọ não, các hạch cổ có thể sờ được (vị trí chi tiết, đường kính lớn nhất và biên thấp nhất của hạch cổ), kiểm tra để loại trừ các tổn thương di căn xa có thể thăm khám được. Nội soi (trực tiếp hoặc gián tiếp) đánh giá xâm lấn u (vào hốc mũi, họng miệng hoặc hạ họng). Sinh thiết để có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Kiểm tra thường quy công thức máu, chức năng gan thận (nên bao gồm cả phosphatase kiềm).

1.1.3.2. Chẩn đoán hình ảnh

Nghiên cứu hình ảnh cắt ngang bao gồm vùng mũi họng và hạch cổ rất cần thiết trong đánh giá giai đoạn trong ung thư vòm mũi họng¹². Cộng hưởng từ (MRI) hữu ích hơn do độ tương phản mô mềm cao hơn và độ nhạy tốt hơn trong phát hiện xâm lấn/lan rộng nền sọ, nội sọ. Chụp cắt lớp vi tính có tiêm thuốc cản quang, các lát cắt mỏng với mặt phẳng ngang (axial) và mặt phẳng đứng ngang

(coronal) là một thay thế. Cần đánh giá cả tình trạng hạch vùng (kích thước lớn nhất trong không gian ba chiều, vị trí cũng như vị trí thấp nhất mà hạch xâm lấn tới).

Tìm các di căn xa được khuyến cáo cho bệnh nhân có hạch dương tính hoặc bệnh tiến triển tại chỗ (T3-4), những ca có triệu chứng, dấu hiệu và/hoặc xét nghiệm sinh hóa gợi ý có di căn xa. Chụp xạ hình cắt lớp positron (PET) toàn thân với 18F-fiuorodeoxyglucose (18F-FDG) kết hợp CT (PET-CT) ngày càng được sử dụng vì độ nhạy cao trong phát hiện di căn xa và ung thư thứ hai cũng như bổ sung thông tin từ kết quả cộng hưởng từ trong đánh giá tình trạng hạch và độ hấp thu chuẩn cực đại (SUVmax) còn là một yếu tố dự báo độc lập bổ sung. CT lồng ngực và tầng trên ổ bụng (hoặc chụp X quang ngực và siêu âm bụng) và xạ hình xương là có thể được thay thế.

1.1.3.3. Mô bệnh học

Phân mô bệnh học của ung thư vòm họng trong phiên bản thứ tư được công bố gần đây (2017) vẫn giữ phân loại tương tự như phiên bản thứ ba (2005) của WHO-2005^{12,13} được khuyến dùng.

Bảng 1.1: Phân loại mô bệnh học của ung thư vòm họng

Theo phân loại WHO	Thuật ngữ trước đây
Ung thư biểu mô vảy sừng hóa	WHO Type I (ung thư biểu mô vảy)
Ung thư biểu mô không sừng hóa	WHO Type II (Ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp - transitional cell carcinoma)
	WHO Type III (Ung thư biểu mô lympho - lymphoepithelial carcinoma)
Biệt hóa	
Không biệt hóa	
Ung thư biểu mô vảy dạng đáy (Basaloid squamous cell carcinoma)	Không tồn tại từ đồng nghĩa (được mô tả trước đó)

Nguồn: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Springer; 2017¹²

Tuy nhiên, hai công bố năm 2021: “các yếu tố tiên lượng đến sống thêm trong ung thư vòm họng: tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp” (đánh giá từ

26 nghiên cứu với 2287 ca) và “các yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ và ý nghĩa của phân giai đoạn TNM theo UICC: tổng quan tài liệu” (đánh giá từ 108 nghiên cứu) đều không đề cập đến vai trò của phân tít mô bệnh học là một yếu tố tiên lượng đến sống thêm toàn bộ^{14, 15}.

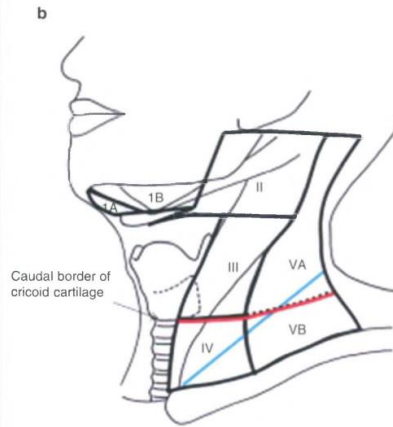
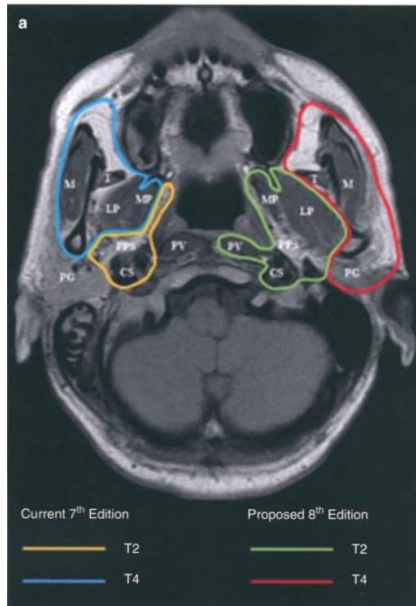
1.1.4. Tóm tắt các thay đổi trong AJCC 8th

Bảng 1.2: Tóm tắt thay đổi trong AJCC 8th

Thay đổi	Chi tiết	Cấp độ bằng chứng
Giai đoạn T	T0: khi Epstein-Barr virus (EBV) dương tính nhưng không có u vòm và hạch cổ. Nhóm giai đoạn của T0 cũng được xác định cùng cách với T1 (hoặc TX)	III
	T2: Khối u xâm lấn khoảng cận hầu và/hoặc mô mềm liền kề (cơ chân bướm trong, cơ chân bướm ngoài, cơ xương trước sống)	II
	Các tiêu chuẩn T4 trước đây “khoang nhai” và “hố thái dương” đã được mô tả cụ thể (chi tiết vị trí giải phẫu của mô mềm) để tránh sự mơ hồ.	II
Giai đoạn N	Tiêu chuẩn N3b trước đây là hạch thượng đòn đã được thay đổi thành hạch cổ thấp (như được định nghĩa hạch xâm lấn dưới bờ dưới sụn nhĩ).	II
	N3a và N3b được gộp thành chỉ có một nhóm N3, được định nghĩa là hạch một bên hoặc hai bên, đường kính lớn nhất lớn hơn 6 cm và/hoặc hạch xâm lấn dưới biên dưới sụn nhĩ.	II
Giai đoạn TNM	Các giai đoạn IVA trước đó (T4N0-2M0) và IVB (bất kỳ T N3M0) hiện tại được phân vào nhóm IVA	II
	Giai đoạn IVC trước đây (mọi T mọi N M1) nay được xếp vào giai đoạn IVB	II

Nguồn: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Springer; 2017¹²

Hình 1.2: Sự khác nhau về phân giai đoạn T và N giữa AJCC 7th và 8th



(a): thay đổi về định nghĩa về T2 và T4

Viết tắt: CS (carotid space): khoang cảnh; LP (lateral pterygoid muscle): cơ chân bướm ngoài; M (masseter muscle): cơ cắn; MP (medial pterygoid muscle): cơ chân bướm trong; PG (parotid gland): tuyến mang tai; PPS (parapharyngeal space):

khoảng cảnh hầu; PV (prevertebral muscle): cơ trước sống; T (temporalis muscle): cơ thái dương.

(b) thay đổi hạch thượng đòn bằng hạch dưới bờ dưới sụn nhẫn là tiêu chuẩn hạch N3.

Nguồn: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Springer; 2017¹²

1.1.5. Biến chứng mạn sau điều trị

1.1.5.1. Một số thuật ngữ liên quan đã sử dụng trong y văn

Tác dụng phụ (side effect): là một tác động thứ yếu, ngoài ý muốn và thường không mong muốn của một hành động, tình huống... Nên tách biệt các thuật ngữ chuyên ngành và thông tục. Từ “tác dụng phụ” thuộc loại thứ hai và tốt hơn nên tránh sử dụng trong các văn bản chuyên ngành¹⁶.

Tác dụng độc hại (Toxic effects): xảy ra ở đối diện với bên lợi ích, với mức độ cao hơn mức độ có liên quan đến lợi ích. Tuy nhiên, thuật ngữ “độc tính” (toxicities), thường được sử dụng để chỉ các tác dụng phụ nói chung và cũng nên tránh (dùng trong các tài liệu chuyên ngành)¹⁶.

Biến chứng (complication): Bệnh hoặc tổn thương phát triển trong quá trình điều trị¹⁷.

Biến cố bất lợi (adverse event): trong bối cảnh y tế là bất kỳ dấu hiệu bất thường, triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng hay sự kết hợp hội chứng của những bất thường đó, xuất hiện ngoài ý muốn hoặc ngoài dự kiến hoặc tình trạng xấu đi không lường trước của một căn bệnh đồng thời¹⁶.

Thuật ngữ, tiêu chuẩn chung về các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) được viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ phát triển đã trở thành một tiêu chuẩn toàn cầu, nhằm xác định và phân loại các biến cố bất lợi mà bệnh nhân tham gia thử nghiệm lâm sàng ung thư gặp phải. Phiên bản đầu tiên, công bố năm 1983, với tên gọi *tiêu chuẩn độc tính thường gặp* (the Common Toxicity Criteria, CTC v1.0)¹⁸. Hiện nay, phiên bản 5.0 (CTCAE v5.0) được coi là tiêu chuẩn vàng để báo cáo biến cố bất lợi trong các thử nghiệm lâm sàng về ung thư. Danh mục thuật ngữ này mô tả 838 biến cố bất lợi khác nhau¹⁹.

Luận án xin phép sử dụng đồng thời một số thuật ngữ tác dụng phụ, độc tính, biến chứng theo nguyên bản các công bố (tiếng Anh) đã dùng.

1.1.5.2. Tỷ lệ biến chứng mạn nghiêm trọng

Tất cả các chiến lược điều trị đều có khả năng gây ra các tác dụng không mong muốn (độc tính/biến cố bất lợi) mạn tính/muộn và ảnh hưởng tiêu cực đến người bệnh. Độc tính mạn do xạ trị thường tiến triển theo thời gian và được phát hiện có liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư đầu cổ nói chung. Đối với những bệnh nhân ung thư vòm họng, tỷ lệ tích lũy của các độc tính muộn nghiêm trọng được phát hiện ngay cả sau 5 -10 năm theo dõi^{20,21}.

Bảng 1.3 : Tỷ lệ biến chứng mạn nghiêm trọng sau xạ trị với kỹ thuật quy ước (không hóa trị đồng thời) cho ung thư vòm họng

	Sanguineti và CS ²² (n = 378)	Chao và Perez ²³ (n = 164)	Lee và CS ²⁴ (n = 4527)	Yeh và CS ²⁵ (n = 849)	Leung và CS ²⁶ (n = 880) ^a
Giai đoạn	1954–1992	1956–1991	1976–1985	1983–1998	1990–1998
Xạ trị					
Tổng liều (Gy)	61–70	56–69	65 ^b	68–76	62,5–66 ^b
Phân liều (Gy)	NR	1,8–2	2,5–4,2	1,8	2–2,5
Phân liều thay đổi (%)	8	NR	NR	NR	NR
Hóa trị tuần tự (%)	NR	NR	8	NR	20
Tổng tỉ lệ (%)					
Độ độc tính	≥3	≥3	≥2	≥1	NR
Tỉ lệ thô	30,4	14	30,8	NR	16,5
Tỉ lệ thực tế	19 (10-năm)	NR	60 (10-năm)	NR	14 (5-năm)
Tử vong do điều trị (%)	3,2	3	1,4	NR	0,9
Loại biến chứng (%)					
Hoại tử thùy thái dương	1,1	1,2	3	6 ^c	1,1
Bệnh liên quan đến thân não/tủy sống	2,4		1		
Các dây thần kinh sọ não	4,5		5,3	3,3	6,8
Rối loạn nội tiết	7,9		3,5		8,6
Chảy máu nặng		1,2	0,6		0,3
Tắc động mạch cảnh		0,6			
Giảm sức nghe	2,6		8,2	54 ^c	
Viêm tai mạn tính			2,5	32 ^c	
Khít hàm	2,9	0,6	5,1	12 ^c	0,7

	Sanguineti và CS ²² (n = 378)	Chao và Perez ²³ (n = 164)	Lee và CS ²⁴ (n = 4527)	Yeh và CS ²⁵ (n = 849)	Leung và CS ²⁶ (n = 880) ^a
Giai đoạn	1954–1992	1956–1991	1976–1985	1983–1998	1990–1998
Tổn thương xương ^d	2,6	2,4	0,4		
Tổn thương nhãn cầu ^e			0,2		
Hoại tử mô mềm/lỗ rò	1,1	1,8	0,4		0,5
Hẹp hầu/nuốt khó		4,2		6 ^c	
Xơ hóa mô mềm	4,2		15,9	25 ^c	1,4
Phù nề bạch huyết dai dẳng	0,5	0,6	0,1		
Ung thư thứ hai do xạ trị			<0,1		

Nguồn: Chapter 41 Nasopharynx- Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 6th ed⁵.

NR: not reported (Không báo cáo)

^aChi tính trên bệnh nhân nhận một đợt xạ trị (loại trừ các ca bệnh dai dẳng được xạ áp sát), ^bLiều trung bình tương đương 2 Gy/phân liều,

^cTính lại từ nguyên bản, tác giả viết là tỉ lệ sống 5 năm không biến chứng

^dHoại tử xương, gãy xương, viêm tủy xương,

^eĐục thủy tinh thể, viêm võng mạc, loét giác mạc

Về độc tính mạn \geq độ 3 của hóa xạ đồng thời, đã có phân tích tổng hợp (2019) đánh giá độc tính của hóa xạ đồng thời và xạ trị đơn thuần²⁷. Kết quả nghiên cứu từ 11 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 2801 ca cho thấy, hóa xạ đồng thời có liên quan có ý nghĩa thống kê đến nguy cơ mất thính giác muộn nghiêm trọng (RR=1,52, 95% CI: 1,03–2,25, P=0,037) so với xạ trị đơn thuần. Khô miệng độ ≥ 3 , tỷ lệ mắc ở nhóm hóa xạ đồng thời và nhóm xạ trị đơn thuần lần lượt là 5,8% và 2,4% và sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê.

1.1.6. Kết quả xạ trị IMRT

Bảng 1.4: Tóm tắt kết quả xạ trị IMRT ở một số trung tâm

Cơ sở điều trị	UCSF ^{28,} 29	MSKCC 30	PWH ³¹	SYS ³²	QMH ³ 3	QMH 34
Số ca	118	74	63	104	50	50
Đặc điểm bệnh nhân						
Giai đoạn điều trị	1995 – 2003	1998– 2004	2000– 2002	2001– 2004	2000– 2002	2000– 2004
Giai đoạn T	Tất cả	Tất cả	Tất cả	Tất cả	T1–T2	T3–T4
IMRT						
PTV-G						
Biên quanh GTV (mm)	—	5–10	2	—	—	—
Tổng liều (Gy)	70	70,2	66	64–70	68–70	76
Phân liều (Gy)	2,12	2,34	2	2,33– 2,56	2–2,06	2,17
Điều trị bổ sung						
Accelerated fractionation	—	80%	—	—	—	—
Nâng liều	22% áp sát		32% áp sát 24% 3D	—	—	—
Hóa trị (%)	90	93	30	23	0	68
Theo dõi trung bình (tháng)	30	35	29	19	14	25
Kiểm soát u						
Thời gian (năm)	4	3	3	3	2	2
FFR tại chỗ (%)	96	91	92	99	100	96
FFR tại vùng (%)	98	93	98	99	94	—
FFR di căn xa (%)	72	78	79	88	94	94

Cơ sở điều trị	UCSF ^{28,} 29	MSKCC 30	PWH ³¹	SYS ³²	QMH ³ 3	QMH 34
Số ca	118	74	63	104	50	50
Đặc điểm bệnh nhân						
Giai đoạn điều trị	1995 – 2003	1998– 2004	2000– 2002	2001– 2004	2000– 2002	2000– 2004
Giai đoạn T	Tất cả	Tất cả	Tất cả	Tất cả	T1–T2	T3–T4
Sống thêm toàn bộ (%)	74	83	90	86	NR	92
Độc tính mạn						
Khô miệng (độ ≥2) (%)	2 ^a (2 y)	32 (1 y)	23 (2 y)		—	—
Điếc (độ >2) (%)	7 ^a	>15	15		—	42
Xơ hóa cổ (độ >2) (%)	—	—	11	—	—	14
Nuốt khó (độ >2) (%)	1 ^a	—	5	—	—	—
Suy tuyến yên (%)	—	0	23		—	—
Hoại tử xương (%)	0,8	0	2		—	—
Hoại tử thùy thái dương (%)	0,8	0	3	—	—	4
Giả phình động mạch cảnh/chảy máu cam (%) (Carotid Pseudoaneurysm)	0,8 ^a	—	—		—	4
<i>Nguồn: Chapter 41 Nasopharynx. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology Seventh Edition³⁵</i>						

a: Dựa trên báo cáo của Lee và cộng sự²⁸.

Viết tắt: 3-D, three-dimensional conformal boost: Nâng liều bằng kỹ thuật tia 3D;
 FFR, failure-free rate: Tỷ lệ không thất bại;
 GTV, gross tumor volume: Thể tích khối u thô
 ICB, intracavitary brachytherapy: Xạ trị áp sát;
 MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center (United States): Trung tâm Ung thư Memorial Sloan Kettering, Hoa Kỳ;
 NR, not reported: Không báo cáo
 PTV-G, planning target volume for gross tumor;
 PWH, Prince of Wales Hospital (Hong Kong);
 QMH, Queen Mary Hospital (Hong Kong);
 RT, radiation therapy: Xạ trị;
 SYS, Sun Yat-sen Cancer Center (China): Trung tâm ung thư Tôn Dật Tiên;
 UCSF, University of California, San Francisco (United States): Đại học California .

1.2. Cập nhật hướng dẫn thực hành điều trị cho ung thư vòm họng

1.2.1. Tóm tắt từ ASCO và CSCO (1.2021) về hóa xạ trị cho giai đoạn II-IV

Bảng 1.5: Hướng dẫn của ASCO và CSCO (1.2021) trong thực hành

Hướng điều trị theo giai đoạn TNM của ASCO và CSCO (1.2021) ³⁶		
Giai đoạn II	N0	Hóa trị không được khuyến cáo chỉ định thường quy, nên làm nếu có yếu tố bất lợi như thể tích khối u lớn (bulky tumor volumes) hoặc số bản sao DNA EBV cao
	N1	Hóa xạ đồng thời
Giai đoạn III-IVA	T3N0	Ưu tiên: Hóa trị đồng thời Hoặc hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời Hoặc hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ
	T4N0/N2-3 T3-4N1	Ưu tiên: Hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời Hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ
Chi tiết về hóa trị		
Hóa trị cảm ứng	<p>Nên dùng phác đồ có Platinum: GP (Gemcitabine: 1.000 mg/m² ngày 1, ngày 8; Cisplatin 80 mg/m² ngày 1) hoặc TPF (Docetaxel 60-75 mg/m² ngày 1; Cisplatin 60-75 mg/m² ngày 1; 5-FU 600-750 mg/m²/ngày, truyền liên tục từ ngày 1-5); các phác đồ khác PF (Cisplatin 80-100 mg/m² ngày 1; 5 FU 800-1000 mg/m²/ ngày, truyền liên tục từ ngày 1-5), PX (Cisplatin 100 mg/m² ngày 1; Capecitabine 2000 mg/m²/ngày, ngày 1-14) và TP (Docetaxel 75 mg/m² ngày 1; Cisplatin 75 mg/m² ngày 1) Nên thực hiện 3 chu kỳ, cách nhau mỗi 3 tuần, hoặc tối thiểu 2 chu kỳ; hóa xạ đồng thời nên được bắt đầu trong vòng 21-28 ngày tính từ ngày đầu tiên của chu kỳ cuối cùng trong hóa trị cảm ứng</p>	
Hóa xạ đồng thời	<p>Cisplatin, hàng tuần (40 mg/m²) hoặc ba tuần một lần (100 mg/m², hoặc ít nhất 80 mg/m²). Nên cố gắng đạt được liều tích lũy ít nhất 200 mg/m² Chống chỉ định với Cisplatin: Nedaplatin (100 mg/m² mỗi ba tuần) Hoặc Carboplatin (AUC 5-6 mỗi ba tuần) Hoặc Oxaliplatin (70 mg/m² hàng tuần) Chống chỉ định với nhóm Platinum: Có thể dùng với Fluoropyrimidines (ví dụ: Capecitabine, 5-FU, Tegafur)</p>	
Hóa trị bổ trợ	<p>PF (Cisplatin 80 mg/m² ngày 1 hoặc 20 mg/m² mỗi ngày, ngày 1-5; 5-FU 1.000 mg/m²/ngày, truyền liên tục từ ngày 1-4 hoặc 800 mg/m² mỗi ngày, truyền liên tục từ ngày 1-5) cách nhau mỗi 4 tuần với tổng cộng 3 chu kỳ Chống chỉ định với Cisplatin: Carboplatin (AUC 5) có thể được kết hợp với 5-fluorouracil Chống chỉ định với nhóm Platinum: Việc sử dụng các phác đồ không có nhóm Platinum vẫn chỉ được coi là thử nghiệm lâm sàng ở thời điểm này và không nên được chỉ định ngoài bối cảnh của thử nghiệm lâm sàng.</p>	

1.2.2. Xạ trị hiện đại trong ung thư vòm họng

1.2.2.1. Kỹ thuật xạ trị ung thư vòm họng giai đoạn II-IVA

Tất cả bệnh nhân nên được xạ trị điều biến liều (IMRT) với hướng dẫn hình ảnh hàng ngày (*daily image guidance*) ngay khi có thể, dù phải chuyển đến cơ sở điều trị khác. Khi lập kế hoạch điều trị, có thể lựa chọn thực hành bằng 2 pha IMRT (*sequential boost*) hoặc 1 pha IMRT (tích hợp đồng thời, *simultaneous integrated boost*)³⁶.

So với kỹ thuật xạ trị 2D và xạ trị 3D, IMRT có thể đưa liều (xạ) với cường độ, hình thể không đều vào thể tích bia, cho khả năng đạt liều cao vào vùng cần điều trị trong khi liều tới các mô lành quan trọng liền kề vẫn nằm trong giới hạn an toàn.

1.2.2.2. Sử dụng kỹ thuật kết hợp hình ảnh CT và MRI (*MRI-CT image fusion*) khi xác định các thể tích bia

Cần xem xét cẩn thận khi xác định thể tích khối u thô. Thể tích bia nên tuân theo các hướng dẫn đồng thuận và khai thác tiến bộ của kỹ thuật xạ trị, bao gồm cả chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh³⁶. Định nghĩa chi tiết về các thể tích bia lâm sàng (CTV) đã có đồng thuận quốc tế trong xác định các thể tích bia trong ung thư vòm họng (2018)³⁷. Bắt buộc phải kết hợp giữa MRI với CT khi vẽ thể tích bia, đặc biệt lâm sàng nghi xâm lấn nền sọ và/hoặc tổn thương các dây thần kinh sọ não. MRI tốt hơn khi phát hiện các tổn thương xâm lấn nền sọ, dây thần kinh sọ não mà không có tổn thương xương, xâm lấn tủy, khối u xâm lấn xoang và hạch vùng sau hầu trong khi CT ưu việt ở các phát hiện bệnh vùng cổ và xâm lấn vỏ xương^{38,39}. Nhóm chuyên gia cũng khuyến cáo thực hành theo đồng thuận quốc tế về xác định các cơ quan nguy cấp^{40,41} và lập kế hoạch điều trị dựa trên MRI⁴², nhấn mạnh xác định thể tích GTV, CTV dựa vào tổng hợp hình ảnh của CT và MRI (*MRI-CT image fusion*)³⁷ và xác định các ưu tiên về liều và tiêu chuẩn chấp nhận đối với cơ quan nguy cấp theo kế hoạch điều trị IMRT⁴². Các bác sĩ xạ trị và chẩn đoán hình ảnh vùng đầu cổ (*a head and neck radiologist*) được khuyến khích

cùng đánh giá trên dữ liệu CT và MRI trong quá trình lập kế hoạch xạ trị và đáp ứng nếu có hóa trị cảm ứng, đặc biệt là với những xâm lấn “không rõ ràng”³⁶.

1.2.2.3. Sau hóa trị cảm ứng, nên vẽ thể tích khối u thô theo tổn thương trước hóa trị

Đối với những ca đã hóa trị cảm ứng, dữ liệu chụp trước hóa trị nên được tích hợp trên dữ liệu CT mô phỏng trước khi lập kế hoạch điều trị. Nên xác định thể tích khối u thô theo đánh giá trước hóa trị, đặc biệt khi u xâm lấn xương³⁶.

Hướng dẫn quốc tế năm 2018 trên cơ sở đồng thuận³⁷ khuyến nghị điều trị đủ liều vào khối u trước điều trị mà không quá liều giới hạn cho phép đến các cấu trúc quan trọng bất kể mức độ đáp ứng sau hóa trị cảm ứng. Điều này đặc biệt quan trọng tại nền sọ vì khó khăn trong việc đánh giá chính xác mức độ xâm lấn khi có xâm lấn xương, thiếu các lựa chọn thay thế có hiệu quả tương đương và lợi ích không chắc chắn của sự giảm thể tích sau hóa trị.

1.2.2.4. Khi nào thì loại trừ nhóm IB và cổ thấp cần cân nhắc khối CTV?

Sự phân định nhóm hạch nguy cơ trong ung thư vòm họng nên tuân theo các hướng dẫn đồng thuận quốc tế và bao hết vùng cổ hai bên từ nhóm hạch sau hầu đến nhóm IV và V. Nhóm 1b có thể loại trừ trong thể tích dự phòng trừ khi u xâm lấn tới nửa trước khoang mũi hoặc nếu có hạch nhóm II phá vỡ vỏ hoặc >2 cm hoặc hạch cổ hai bên. Bên cổ không có hạch cổ rõ ràng có thể cân nhắc loại trừ tia vào thể tích vùng cổ thấp³⁶.

Ung thư vòm họng có tính chất xâm nhập vào niêm mạc mũi họng cao. Vẽ CTV phải tuân theo hướng dẫn từ đồng thuận quốc tế³⁷ với sự chú ý đến bất kỳ đường di căn vi thể tiềm ẩn theo diễn biến tự nhiên của bệnh. Để giảm độc tính của điều trị, điều chỉnh thể tích tia dự phòng theo truyền thống, chẳng hạn như loại trừ nhóm 1B hoặc cổ thấp đôi bên có hạch di căn, đã được phát hiện qua các kết quả từ trong các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu. Hai nghiên cứu hồi cứu (công bố các năm 2015 và 2017) với lần lượt trên 1438 và 532 ca^{43, 44} đã chỉ ra rằng, IMRT hạn chế liều vào nhóm 1b an toàn và khả thi, ngoại trừ bệnh nhân có hạch nhóm II >2 cm và/hoặc phá vỡ vỏ, hạch N2 hoặc u xâm lấn

các vùng mà dẫn lưu bạch huyết (ở vùng xâm lấn ậy) có nguy cơ di căn hạch đầu tiên là nhóm 1B. Sự an toàn khi không tia vào nhóm cổ thấp đối bên được chứng minh trong phân tích tổng hợp⁴⁵, thử nghiệm lâm sàng nhỏ ở nhóm bệnh nhân N0⁴⁶ và một số nghiên cứu hồi cứu⁴⁷⁻⁴⁹.

1.2.2.5. Vẽ các thể tích bia trong ung thư vòm họng

Bảng 1.6: Chi tiết xác định các thể tích bia

(ở đây mô tả chỉ định 70 Gy trong 35 phân liều, theo Lee và cộng sự, 2021⁵⁰)

35 phân liều	Mô tả
GTVp	Phần khối u thấy trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh
GTVn	Phần hạch thấy trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh
GTV	GTVp + GTVn
GTVn-sv (GTVn-63)	Các hạch nhỏ (<2 cm) IB với mục đích giảm liều tới xương hàm hoặc nhóm IV và VB để giảm liều đến đám rối thần kinh cánh tay (Ghi chú: <i>nv: small volume</i>)
CTV_70	GTV + *3 mm * Có thể giảm còn 0 mm do bác sĩ xạ trị quyết định, thường khi u giáp với các cấu trúc quan trọng
PTV_70	CTV_70 + *5 mm *Có thể giảm còn 3 mm nếu kiểm tra IGRT hàng ngày *Có thể giảm còn 0 mm khi gần các cấu trúc quan trọng như thân não, giao thoa thị giác
CTV_63	GTVn-sv + *3 mm * Có thể giảm còn 0 mm do bác sĩ xạ trị quyết định, thường khi u giáp với các cấu trúc quan trọng
PTV_63	CTV_63 + *5 mm *Có thể giảm còn 3 mm nếu kiểm tra IGRT hàng ngày *Có thể giảm còn 0 mm khi gần các cấu trúc quan trọng như thân não, giao thoa thị giác

35 phân liều	Mô tả
CTV_59p hoặc 63p	<p>GTVp + *8 mm</p> <p>Gồm các vị trí nguy cơ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toàn bộ vòm họng • 1/3 trước dốc nền (toàn bộ dốc nền nếu bị xâm lấn) • Nền sọ (lỗ bầu dục và lỗ gai) hai bên (foramen ovale and rotundum bilaterally) • Hồ chân bướm hai bên • Khoảng cạnh hầu hai bên • Phần dưới xoang bướm (khi u T3-T4, toàn bộ xoang bướm) • 1/4 sau của hốc mũi và các xoang hàm trên (bao hết hồ chân bướm khẩu cái, <i>pterygopalatine fossae</i>) • Xoang hang một bên hoặc hai bên, nên được bao gồm ở bệnh nhân có nguy cơ cao (T3/T4) • Biên thường lớn hơn để bao hết những chỗ có nguy cơ ác tính cao nhưng có thể giảm xuống thấp nhất là 0 mm nếu tiếp giáp các cấu trúc quan trọng • Điều quan trọng là phải điều trị tất cả các khu vực có nguy cơ tổn thương vi thể và không chỉ đơn giản là thêm một hằng số từ biên khối u
CTV_59n hoặc 63n	<p>GTVn + *5 mm</p> <p>Bao gồm vùng hạch nguy cơ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cảnh sâu trên (vùng chuyển tiếp, quanh hầu họng); Hai bên • Nhóm II: Hai bên; • Nhóm III: Hai bên; • Nhóm IV (một bên hoặc hai bên) và vùng thượng đòn (với bên cổ có di căn hạch cổ thấp);

35 phân liều	Mô tả
	<ul style="list-style-type: none"> • Nhóm V trên và giữa, tương ứng với phía sau nhóm II và III: hai bên; • Hạch sau hầu: Hai bên; • Nhóm IB một bên hoặc hai bên [đối với bên cổ có di căn hạch IB hoặc II]**. <p>*Có thể giảm đến 0 mm nếu tiếp giáp với các cấu trúc quan trọng **Nhóm IB hai bên có thể loại trừ nếu bệnh nhân có hạch dương tính theo quyết định của bác sĩ xạ trị ung thư (<i>Bilateral IB lymph nodes may be spared if the patient is node positive at the discretion of the radiation oncologist</i>). Việc điều trị nhóm IB có thể dẫn đến liều xạ ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng tới các cấu trúc lành như các tuyến dưới hàm, xương hàm dưới và niêm mạc họng phía trên xương móng. Điều trị nhóm IB nên được xem xét ở những bệnh nhân không có hạch cổ cùng bên nhưng u xâm lấn khẩu cái cứng, hốc mũi và xoang hàm.</p>
CTV_59 hoặc 63	<p>Khi tia 35 phân liều:</p> $CTV_{59} = CTV_{59p} + CTV_{59n}$ $CTV_{63} = CTV_{63p} + CTV_{63n}$
PTV_59 hoặc 63	<p>Khi tia 35 phân liều:</p> $PTV_{59 \text{ hoặc } 63} + *5 \text{ mm}$ <p>*Có thể giảm còn 3 mm nếu kiểm tra bằng IGRT hàng ngày</p> <p>*Có thể giảm còn 0 mm khi tiếp giáp các cấu trúc quan trọng như thân não, giao thoa thị giác</p>
CTV_56 (Có thể chỉ định một kế hoạch IMRT)	<p>Nhóm IV, VB, và hạch thượng đòn*</p> <ul style="list-style-type: none"> • Khi có hạch ở vùng này, thực hiện theo dưỡng dẫn ở trên. <p>Chỉ định 69,96 Gy (33 phân liều) hoặc 70 Gy (35 phân liều), trừ khi hạch nghi ác tính có thể được điều trị 62.7 Gy (33 phân liều)</p>

35 phân liều	Mô tả
trên nửa cổ	hoặc 63 Gy (35 phân liều)
nếu không có các hạch cổ thấp)	CTV_54.12 hoặc CTV_56 + *5 mm
PTV_56	CTV_54,12 hoặc CTV_56 + *5 mm

1.2.2.6. Phân liều và tổng liều xạ trị

Khuyến cáo (xuất bản 1.2021) của ASCO và CSCO³⁶: Đối với tất cả bệnh nhân, nên chỉ định tổng liều 70 Gy trong 33-35 phân liều (2,0-2,12 Gy/phân liều) trong 7 tuần (một lần mỗi ngày, 5 phân liều cho mỗi tuần). Liều xạ có thể được điều chỉnh theo thể tích khối u và phản đáp ứng của u với (hóa) xạ trị.

Phân liều từ 2,0 - 2,12 Gy, 5 lần/tuần, với tổng liều quy định là 70 Gy trong 33-35 phân liều được sử dụng trong trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III, Intergroup 0099⁵¹ và pha II, RTOG 0225⁵¹ đã chứng minh “hiệu quả tốt” với “độc tính chấp nhận được”³⁶. Vì các ca vẫn còn tổn thương bệnh có tiên lượng kém^{52, 53} nên trong trường hợp vẫn còn khối u trên MRI khi kết thúc xạ trị bằng IMRT, có thể cân nhắc chỉ định thêm 2-4 Gy trong 1-2 phân liều³⁶. Đối với một khối u nhỏ rất đáp ứng (*a very responsive small primary*), tổng liều thấp hơn một chút (ví dụ: 66- 68 Gy) có thể được xem xét. Nên tránh chỉ định phân liều lớn hơn đặc biệt là khi kết hợp với hóa trị, vì nguy cơ độc tính muộn tăng trong khi hiệu quả chưa được chứng minh³⁶.

1.2.2.7. Đồng thuận quốc tế (2019) về liều tới các cơ quan nguy cấp

Nói chung, xạ trị triệt căn trong ung thư vòm họng cần chỉ định tổng liều xạ cao⁴². Tuy nhiên, vòm họng rất gần các tổ chức lành quan trọng: thân não, tủy sống, thần kinh thị giác... Một tiêu chí quan trọng khi lập kế hoạch xạ trị là tính cân bằng giữa nguy cơ tái phát do hụt liều vào u và biến cố bất lợi đến các cơ quan nguy cấp lân cận. Các kỹ thuật xạ trị hiện đại hoàn toàn có thể đạt được liều điều trị vào thể tích bệnh. Mặt khác, quy tắc cơ bản là đạt được phân phối liều tốt nhất

có thể, thiết lập liều tối ưu các thể tích bia và tối thiểu vào các cơ quan nguy cấp lại cơ bản khác nhau. Nguyên tắc là liều xạ phải thấp nhất có thể. Kết quả thỏa thuận cuối cùng về các tiêu chí ưu tiên và chấp nhận của cơ quan nguy cấp được trình bày ở bảng 1.6.

Bảng 1.7: Các tiêu chí ưu tiên và chấp nhận về liều đến cơ quan nguy cấp

Cơ quan nguy cấp	Thứ tự ưu tiên	Tiêu chuẩn chấp nhận		
		Liều mong muốn		Liều chấp nhận
		Chi tiết	Liều	Liều
Thân não	1	D0,03 cc	<54 Gy	<60 Gy*
Tủy sống	1	D0,03 cc	<45 Gy	<50 Gy
Giao thoa thị giác	1	D0,03 cc	<54 Gy	<60 Gy
GTV-T & GTV-N	2	Min	>68,6Gy (98% dose)	66,5 Gy (95% dose)
PTV liều chỉ định	2	Liều chỉ	PTV70; 63; 60; 56/35#	
		định	PTV69,96; 63; 60; 54/33#	
PTV min	2	Min	>95% PTV 100% hoặc >99% PTV >93% liều	95% PTV > 95% liều
PTV hotspot	2	Max	<5% PTV70 > 75 Gy hoặc <10% PTV70 >77Gy	<10% PTV70 >75 Gy hoặc <20% PTV70 >77 Gy
Thùy thái dương	2	D0,03 cc	giai đoạn sớm: <65 Gy giai đoạn muộn <70 Gy	<72 Gy
Thần kinh thị giác	3 (Hai bên:1)	D0,03 cc	<54 Gy	<60 Gy
Tuyến mang tai	4	Mean	<26 Gy	<30 Gy (tại ít nhất 1 tuyến)
Xương hàm dưới và khớp thái	4	D2%	<70 Gy	<75 Gy
Đám rối thần kinh cổph tay	3	D0,03 cc	<66 Gy	<70 Gy
Tuyến yên và vùng dưới đồi	4	D0,03 cc	<60 Gy	<65 Gy
Thấu kính	3	D0,03 cc	<6 Gy	<15 Gy
Nhãn cầu	3	Mean	<35 Gy	<50 Gy (D0,03 cc)

Cơ quan nguy cấp	Thứ tự ưu tiên	Tiêu chuẩn chấp nhận		
		Liều mong muốn		Liều chấp nhận
		Chi tiết	Liều	Liều
Ốc tai	4	Mean	<45 Gy	<55 Gy
Thanh môn	4	Mean	<35 Gy	<50 Gy (D2%)
Vùng sau nhân, thực quản (trong	4	Mean	<45 Gy	<55 Gy
Khoang miệng (nằm ngoài PTV)	4	Mean	<40 Gy	<50 Gy
Tuyến dưới hàm	4	Mean	<35 Gy	
Tuyến giáp	4		V50 <70%	VS ₆₀ >10 cc
<p><i>Nguồn: International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019 Vol. 105 Issue 3 Pages 567-580⁴²</i></p>				

1.2.3. Khuyến cáo về chỉ định hóa xạ trị

1.2.3.1. Hóa xạ trị đối với ung thư vòm họng giai đoạn II

Khuyến cáo từ ASCO (xuất bản 1.2021): đối với bệnh nhân ung thư vòm họng T2N0 (AJCC 8th), hóa trị không được khuyến cáo thường xuyên, nhưng có thể chỉ định nếu có yếu tố bất lợi về khối u hoặc số nhân bản (copy) DNA EBV cao (chất lượng bằng chứng: trung gian; sức mạnh của khuyến nghị: vừa phải). Trường hợp giai đoạn T1-2N1 (AJCC 8th), có thể chỉ định hóa trị đồng thời, đặc biệt là trên bệnh nhân T2 N1 (chất lượng bằng chứng: trung gian; sức mạnh của khuyến nghị: vừa phải) ³⁶.

Vì kỹ thuật xạ trị IMRT đã được chỉ định thành “thường quy”, vai trò của hóa trị đồng thời không được xác định tuyệt đối cho ung thư vòm họng giai đoạn II, với sự hiếm có về thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên (cho riêng giai đoạn II) trong kĩ nguyên IMRT ³⁶. Năm 2020, Huang và cộng sự ⁵⁴ đã báo cáo kết quả của một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, pha II, đa trung tâm gồm 84 ca ung thư vòm họng giai đoạn II. Với thời gian dõi trung bình 75 tháng, nhóm tác giả không quan sát thấy sự vượt trội của hóa xạ đồng thời so với IMRT đơn thuần đến sống thêm

toàn bộ 5 năm (94% so với 100%; $P = 0,25$) và sống thêm bệnh không tiến triển (87% so với 90%; $p = 0,72$).

1.2.3.2. Hóa xạ trị đối với ung thư vòm giai đoạn III-IV

Khuyến nghị từ CSCO và ASCO (1.2021): Bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn III-IVA (trừ T3N0) (AJCC 8th) nên được chỉ định hóa trị cảm ứng kết hợp hóa xạ trị đồng thời. Ở giai đoạn bệnh này, nếu không chỉ định được phác đồ có hóa trị cảm ứng, người bệnh nên được điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp hóa trị bổ trợ. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh giữa hóa trị cảm ứng cộng với hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ trị đồng thời, tiếp theo là hóa trị bổ trợ. Do đó, trình tự kết hợp nào mang đến kết quả tốt hơn vẫn chưa chắc chắn. Riêng giai đoạn T3N0 (AJCC 8th) thì nên được hóa xạ trị đồng thời (có thể thêm hóa trị cảm ứng hoặc hóa trị bổ trợ)³⁶.

Các tác giả của khuyến nghị trên cho rằng, sau kết quả của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên Intergroup 0099, hóa xạ đồng thời như là điều trị chuẩn cho ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn III-IVA), với tỉ lệ sống thêm cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cộng với hóa trị liệu bổ trợ so với xạ trị đơn thuần^{36, 51}. Sau đó, đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh giữa hai nhóm điều trị xạ trị đơn thuần với hóa xạ đồng thời/ *hóa xạ đồng thời kèm có hoặc không hóa trị bổ trợ/hóa xạ đồng thời kết hợp hóa trị bổ trợ*/hóa xạ đồng thời với Oxaliplatin hàng tuần. Thêm nữa, còn có các nghiên cứu chia 4 nhóm điều trị: xạ trị thường quy hoặc xạ trị 2Gy/phân liều với 6 phân liều/tuần (*accelerated-fractionation*) đơn thuần với có hóa trị đồng thời+hóa trị bổ trợ; xạ trị/ hóa xạ đồng thời kết hợp với có/không hóa trị bổ trợ. Các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên tiếp theo từ các vùng có tỉ lệ mắc bệnh cao cũng chứng minh lợi ích của hóa xạ đồng thời với có hoặc không kết hợp hóa trị bổ trợ so với xạ trị đơn thuần đối với ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng: báo cáo hiệu quả và độc tính 10 năm của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III so sánh hóa xạ trị đồng thời kết hợp với hóa trị bổ trợ với xạ trị đơn thuần²⁰, thử nghiệm lâm sàng pha 3 so sánh xạ trị với có/không đồng thời Oxaliplatin hàng tuần⁵⁵, thử nghiệm

lâm sàng pha 3 so sánh hóa xạ đồng thời kết hợp với hóa trị bổ trợ so với xạ trị đơn thuần⁵⁶. Thêm nữa, còn có các nghiên cứu chia 4 nhóm điều trị: xạ trị thường quy hoặc xạ trị 2Gy/phân liều với 6 phân liều/tuần (*accelerated-fractionation*) đơn thuần với có hóa trị đồng thời + hóa trị bổ trợ⁵⁷; xạ trị đơn thuần so với hóa xạ đồng thời kết hợp với hóa trị bổ trợ⁵⁸, hóa xạ đồng thời với Cisplatin so với xạ trị đơn thuần⁵⁹; xạ trị hoặc hóa xạ đồng thời với Uracil và Tegafur với có/không hóa trị bổ trợ sau xạ trị/hóa xạ đồng thời⁶⁰; thử nghiệm pha III so sánh xạ trị đơn thuần với hóa xạ đồng thời tuần 1 và 5 dùng Cisplatin 20mg/m²/ngày cộng với Fluorouracil 400 mg/m²/ngày trong 96h liên tục⁶¹.

Phân tích gộp dựa trên dữ liệu của từng cá nhân từ 19 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy sống thêm toàn bộ tốt hơn có ý nghĩa thống kê khi thêm hóa trị (vào xạ trị) ở nhóm đã hóa xạ đồng thời cả với có/không hóa trị bổ trợ⁶². Ngược lại, nếu không có hóa trị đồng thời, hóa trị cảm ứng hoặc bổ trợ cộng với xạ trị không mang lại lợi ích sống thêm có ý nghĩa thống kê so với xạ trị đơn thuần. Do đó, *hóa xạ đồng thời được coi là “xương sống” trong điều trị ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng.*

Đáng chú ý, thử nghiệm Intergroup 0099 đã được tiến hành trong thời đại xạ trị thông thường, khi mà kết quả điều trị thất bại tại chỗ tại vùng chiếm ưu thế³⁶. Trong kỹ nguyên IMRT, thì đã đạt được kiểm soát tại chỗ tại vùng tới mức tối ưu. Do đó, lợi ích của việc bổ sung hóa trị bổ trợ sau hóa xạ đồng thời cho ung thư vòm họng lại trở thành vấn đề gây tranh cãi. Kết quả chính của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III⁶³ cho thấy không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các kết quả cuối cùng (thời điểm theo dõi trung bình 37,8 tháng) đối với ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng được điều trị chỉ bằng hóa xạ trị đồng thời so với hóa xạ trị đồng thời cộng với hóa trị bổ trợ và cả ở kết quả dài hạn⁶⁴ (thời gian theo dõi trung bình 68,4 tháng: sống thêm 5 năm toàn bộ 80% so với 83%, P=0,35; sống thêm bệnh không tiến triển 5 năm: 71% so với 75%, P=0,72). Trong một thử nghiệm pha III đầu tiên dựa vào dấu ấn sinh học trong ung thư vòm họng⁶⁵, 104 ca nguy cơ cao (xác định bằng DNA EBV huyết tương có thể phát

hiện được sau xạ trị) được chỉ định ngẫu nhiên vào nhóm hóa trị hỗ trợ bằng Gemcitabine và Cisplatin trong sáu chu kỳ hoặc nhóm quan sát. Kết quả là hai nhóm không có sự khác biệt về sống thêm 5 năm: toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển (tỉ lệ 5 năm sống thêm toàn bộ: 64% so với 68%; $p=0,79$; sống thêm bệnh không tiến triển: 49% so với 55%; $P=0,75$).

Một số phân tích tổng hợp mạng lưới (*network meta-analyses*)⁶⁶⁻⁶⁹ cho kết quả là không khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm điều trị thêm vào hóa trị hỗ trợ sau hóa xạ đồng thời, mặc dù là thấy xu hướng thuận lợi cho hóa xạ đồng thời cộng với hóa trị hỗ trợ. Khả năng chịu đựng tương đối kém của hóa trị hỗ trợ, với chỉ khoảng 50%-76% số ca hoàn thành kế hoạch hóa trị hỗ trợ^{51, 58, 63, 65, 70-72} có thể dẫn đến kết quả thống kê không thấy rõ lợi ích của hóa trị hỗ trợ³⁶. Thử nghiệm lâm sàng đang triển khai, với mã số NRGHN00 sử dụng DNA EBV huyết tương sau xạ trị để chọn ứng cử viên cho hóa trị hỗ trợ nhằm xác định các nhóm con có thể cần điều trị hỗ trợ trên cơ sở phân tầng nguy cơ rủi ro sau xạ trị. Phác đồ sử dụng Capecitabine trong hóa trị cũng đang được nghiên cứu trong thử nghiệm lâm sàng pha III (NCT02958111)³⁶.

So với hóa trị hỗ trợ, hóa trị cảm ứng đưa đến một số lợi thế tiềm năng: giảm các triệu chứng sớm hơn, dung nạp tốt hơn, sớm loại bỏ di căn vi thể và giảm thể tích khối u để giảm liều vào các cấu trúc quan trọng^{73, 74}. Tuy nhiên, kết quả 3 năm của các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên⁷⁵⁻⁷⁷ so sánh hóa xạ đồng thời với có hoặc không có cảm ứng đã không chứng minh một cách nhất quán các kết quả thuận lợi liên quan đến hóa trị cảm ứng bổ sung, có thể là do sự khác biệt các phác đồ cảm ứng được sử dụng hoặc không đủ cỡ mẫu³⁶. Khuyến nghị từ CSCO và ASCO (1.2021) cũng trích dẫn 3 công bố kết quả ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha III đa trung tâm tại Quảng Châu, quy mô lớn sử dụng hóa trị cảm ứng kết hợp hóa xạ đồng thời so với chỉ hóa xạ đồng thời. Đó là các thử nghiệm sử dụng cảm ứng Docetaxel, Cisplatin và 5-fluorouracil (TPF)^{78, 79} (kết quả 3 năm và 5 năm); Cisplatin và 5-fluorouracil (PF)^{80, 81} (kết quả 3 năm và 5 năm); và phác đồ Gemcitabine và Cisplatin (GP) (3 năm)⁸². Các nghiên cứu này đều khẳng định

tính ưu việt của việc bổ sung hóa trị cảm ứng vào hóa xạ đồng thời so với chỉ hóa xạ đồng thời đến sống thêm toàn bộ, sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm không thất bại do di căn xa, trong khi sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng được cải thiện chỉ được cải thiện trên tỉ lệ 5 năm ở phác đồ hóa trị cảm ứng sử dụng TPF^{78, 79}. Một phân tích gộp dựa trên dữ liệu của từng cá nhân (*An IPD pooled analysis*) của bốn thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đánh giá vai trò của hóa trị cảm ứng kết hợp với hóa xạ đồng thời so với chỉ hóa xạ đồng thời⁸³. Kết quả từ 1193 ca, thời gian theo dõi trung bình 5 năm chứng tỏ hóa trị cảm ứng cộng với hóa xạ trị đồng thời cải thiện có ý nghĩa thống kê đến sống thêm toàn bộ (hazard ratio [HR], 0,75; 95% CI, 0,57 đến 0,99; lợi ích tuyệt đối tại thời điểm 5 năm là 6%) và sống thêm bệnh không tiến triển (HR, 0,70; 95% CI, 0,56 đến 0,86; 9% lợi ích tuyệt đối tại thời điểm 5 năm), với lợi ích sống thêm chủ yếu là do giảm thất bại do di căn (HR, 0,68; 95% CI, 0,51 đến 0,90; tuyệt đối giảm 7%)^{75, 77-81, 83}. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm tại Pháp và Tunisia và Pháp trên tổng cộng 83 ca ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng so sánh hóa trị cảm ứng TPF kết hợp hóa xạ đồng thời so với chỉ hóa xạ đồng thời cũng công bố kết quả ngắn hạn⁸⁴. Với thời gian theo dõi trung bình là 43,1 tháng, tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 3 năm là 73,9% ở nhóm có hóa trị cảm ứng TPF so với 57,2% ở nhóm tham chiếu [tỉ lệ nguy cơ (HR) = 0,44; Khoảng tin cậy (CI) 95%: 0,20–0,97, P = 0,042]. Tương tự, tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 86,3% ở nhóm TPF so với 68,9% ở nhóm tham chiếu (HR = 0,40; CI 95%: 0,15–1,04, P = 0,05). Do đó, hóa trị đóng một vai trò quan trọng ngoài hóa xạ trị đồng thời khi quản lý ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng trong thời đại IMRT, chủ yếu thông qua cải thiện trong kiểm soát di căn xa trong lợi ích sống thêm³⁶.

Tuy nhiên, nhóm tác giả của hướng dẫn điều trị ung thư vòm của ASCO và CSCO³⁶ cũng lưu ý rằng hầu hết các thử nghiệm đánh giá bổ sung hóa trị cảm ứng vào hóa xạ đồng thời cho ung thư vòm họng đã được tiến hành ở các khu vực có tỉ lệ bệnh lưu hành cao; khả năng ứng dụng của hóa trị cảm ứng trên những ca thuộc các vùng còn lại cần các nghiên cứu sâu hơn. Bên cạnh đó, trình tự kết hợp

với hóa trị (hóa trị cảm ứng kết hợp hóa xạ đồng thời hay hóa xạ đồng thời rồi hóa trị bổ trợ) mang lại kết quả tốt hơn trong thời kì hiện nay vẫn còn không chắc chắn vì có ít thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh trực tiếp hai phương pháp này. Các kết quả hiện tại chỉ bằng cách so sánh từ suy diễn các thử nghiệm với hóa xạ đồng thời: hóa trị cảm ứng dường như hoạt động tốt hơn hóa trị bổ trợ trong việc giảm di căn xa ở những ca ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng. Theo kết quả phân tích nhóm con của thử nghiệm lâm sàng NPC-0501, ở nhóm xạ trị với phân liều quy ước: khi so sánh hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời so với hóa xạ đồng thời+hóa trị bổ trợ gợi ý lợi ích về thống kê 5 năm ở nhóm có hóa trị trước so với nhóm hóa trị bổ trợ^{85, 86}. Cụ thể là tỉ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ giữa 2 nhóm lần lượt là 84% và 72% ($P=0,042$) và tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 5 năm đạt 78% và 62% ($P=0,015$), tương ứng sau khi hiệu chỉnh chỉnh với nhiều so sánh.

Trong công bố: *“Vai trò hóa xạ trị đang thay đổi với ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng từ xạ trị 2D/3D sang xạ trị IMRT: Phân tích tổng hợp mạng”* (2017), các tác giả đã sử dụng các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về xạ trị với có/không hóa trị trong ung thư vòm họng không di căn xa để đánh giá lợi ích sống thêm của hóa xạ trị giữa xạ trị 2D/3D và xạ trị IMRT⁶⁶. Theo đó, với tổng cộng 27 thử nghiệm gồm 7.940 ca được đưa vào phân tích. Các phương pháp điều trị được phân thành 7 nhóm: hóa trị cảm ứng+xạ trị; xạ trị+hóa trị bổ trợ sau; hóa trị cảm ứng+xạ trị+hóa trị bổ trợ sau; hóa xạ trị đồng thời; hóa trị cảm ứng+hóa xạ trị đồng thời; hóa xạ trị đồng thời+hóa trị bổ trợ. Để phân biệt giữa xạ trị 2D/3D và xạ trị IMRT, ba nhóm con trong IMRT được thêm vào, bao gồm hóa xạ đồng thời với IMRT, hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời với IMRT và hóa xạ đồng thời IMRT+hóa trị bổ trợ sau. Điểm P được sử dụng để xếp hạng các phương pháp điều trị. Kết quả là phân tích trên cả ba mô hình phân tích tổng hợp mạng lưới Bayesian và hiệu ứng cố định và hiệu ứng ngẫu nhiên đều cung cấp kết quả tương tự và xếp hạng giống nhau. Hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời là phác đồ hiệu quả nhất so với hóa xạ đồng thời+hóa trị bổ trợ sau và hóa xạ đồng thời

trong kỷ nguyên IMRT về thời gian sống thêm toàn bộ (HR, 95% CI, hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời so với hóa xạ đồng thời+hóa trị bổ trợ, 0,61 (0,45, 0,82); hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời so với hóa xạ đồng thời+hóa trị bổ trợ 0,65 (0,47, 0,91)), tỷ lệ sống không bệnh tiến triển (PFS) (0,69 (0,54, 0,88); 0,63 (0,49, 0,80)) và tỷ lệ sống không di căn xa (0,58 (0,28, 1,21)); 0,60 (0,42, 0,85)). Hóa xạ đồng thời+hóa trị bổ trợ đạt được lợi ích sống thêm cao nhất so với hóa xạ đồng thời và hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời về tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng (LRRFS) (0,44 (0,15, 1,28); 0,72 (0,22, 2,33)). Trong số 10 nhóm này, sau khi phân biệt giữa xạ trị 2D/3D và IMRT, hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời với IMRT được xếp hạng đầu tiên về sống thêm toàn bộ, sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm không di căn xa; hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời với IMRT được xếp hạng đầu tiên về sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng. Các tác giả kết luận: hóa xạ cảm ứng+hóa xạ đồng thời nên là chế độ phù hợp nhất cho ung thư vòm tiến triển tại chỗ tại vùng trong kỷ nguyên IMRT.

Sau khi xem xét các công bố trong y văn, nhóm chuyên gia ở CSCO và ASCO (2021) cho rằng, *“trong tương lai, vẫn cần thiết một thử nghiệm lâm sàng “đôi đầu trực tiếp” so sánh hóa trị cảm ứng+hóa xạ đồng thời với hóa xạ đồng thời+hóa trị bổ trợ”*³⁶.

Riêng nhóm giai đoạn T3N0M0, so với những giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng hơn thì có nguy cơ thất bại điều trị thấp hơn⁸⁷. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đánh giá vai trò của hóa trị cảm ứng+ hóa xạ đồng thời cộng hoặc hóa xạ đồng thời+ hóa trị bổ trợ, phân nhóm này không nằm trong tiêu chuẩn chọn^{63, 64, 78-82}. Cho đến nay, nhóm chuyên gia ở CSCO và ASCO (2021) cho rằng, do thiếu dữ liệu từ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên và đề xuất một cuộc thảo luận chi tiết về lợi ích so với tác hại của việc thêm hóa trị cảm ứng hoặc hóa trị bổ trợ vào hóa xạ trị đồng thời cho nhóm bệnh nhân T3N0^{36, 87-89}.

1.2.3.3. Sự khác biệt về kết quả và định hướng tương lai cho giai đoạn III và IVA

Trong các khuyến nghị điều trị và tiêu chuẩn chọn vào các thử nghiệm lâm sàng, giai đoạn III và IVA thường được xếp cùng nhóm⁹⁰. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng kết quả của chúng hoàn toàn khác nhau. Trong một công bố (2016) từ hồi cứu trên 1609 ca ung thư vòm họng được đánh giá bằng hình ảnh cộng hưởng từ, theo AJCC / UICC (7th) trước điều trị và xạ trị bằng IMRT tại hai trung tâm ở Hongkong và Trung Quốc đại lục. Kết quả phân tích sau khi đánh giá lại giai đoạn theo AJCC 8th cho thấy: đối với giai đoạn III, tỉ lệ 5 năm sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng, sống thêm không thất bại do di căn xa, sống thêm toàn bộ lần lượt là 90%, 86% và 83%. Những tỉ lệ này tương ứng cho giai đoạn IVa giảm xuống còn lần lượt là 82%, 76% và 71%.⁹¹.

Nghiên cứu trong tương lai sẽ tập trung vào việc khám phá liệu pháp mạnh hơn để cải thiện kiểm soát di căn xa, đặc biệt là giai đoạn IVA và kiểm soát tại vùng khi bệnh ở giai đoạn T4. Giảm thiểu độc tính là một lĩnh vực quan trọng khác để cải thiện. Trong số những bệnh nhân giai đoạn III, hóa trị ít chuyên sâu hơn có thể an toàn cho nhóm nhỏ T3N0M0 và cần phân tầng chi tiết hơn nguy cơ bằng cách kết hợp các yếu tố tiên lượng khác⁹⁰.

1.2.4. Vai trò EBV DNA trong thực hành điều trị ung thư vòm họng chẩn đoán mới

Trong chương: “Sử dụng xét nghiệm EBV máu trong quyết định quản lý lâm sàng” (2021) viết rằng, nói chung, mỗi bệnh nhân ung thư nên nhận được điều trị có hiệu quả cao nhất mà chi phí, biến cố bất lợi và thời gian ít nhất. Điều trị quá mức cần thiết có thể dẫn đến nhiều biến cố bất lợi (cấp và mạn tính cao). Ngược lại, lại dẫn đến tỉ lệ tái phát cao. Đã có rất nhiều nghiên cứu các yếu tố tiên lượng hữu ích đến kết quả điều trị: các thông số liên quan đến bệnh và điều trị cũng như các yếu tố khác (chẳng hạn như loại mô bệnh học, tuổi, giới tính, chủng tộc, toàn trạng và các dấu ấn sinh học có tiềm năng mới trong ung thư vòm họng). Trong

số các dấu hiệu này, giai đoạn TNM và tải lượng DNA EBV huyết tương là những yếu tố có giá trị nhất⁹².

Nhiều nghiên cứu đã báo cáo rằng tải lượng EBV DNA huyết tương có thể là một tiêu chí đáng tin cậy để xác định những bệnh nhân có tỉ lệ tái phát và tỉ lệ sống thêm khác nhau. Mức độ EBV DNA huyết tương của cả trước và sau điều trị đều có tác động đến tiên lượng có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân ung thư vòm họng và tải lượng vi rút sau điều trị chiếm ưu thế so với tác động của tải lượng trước điều trị⁹².

Năm 2002, Chan và cộng sự (Hồng Kông) ⁹³ đã báo cáo kết quả từ nghiên cứu: ban đầu đã tuyển chọn 170 bệnh nhân ung thư vòm họng được xạ trị (với kỹ thuật thống nhất) với có/không hóa trị kết hợp. Sau một thời gian theo dõi ngắn (trung bình 116 tuần), họ quan sát thấy tỉ lệ bệnh không tiến triển (PFS) trong 1 năm đối với bệnh nhân có tải lượng vi rút sau điều trị > và <500 bản sao/ml lần lượt là 48% và 93%. Sử dụng mốc = 4000 bản sao/mL cho DNA EBV huyết tương trước điều trị và mốc = 500 bản sao/mL cho DNA pEBV sau điều trị, họ chia bệnh nhân thành bốn nhóm con với tỉ lệ sống thêm toàn bộ trong 1 năm là 32%, 50%, 84% và 97% đối với những người có EBV DNA huyết tương cao sau điều trị và trước điều trị, EBV DNA huyết tương cao sau điều trị và thấp trước điều trị, EBV DNA huyết tương thấp sau điều trị và cao trước điều trị, và EBV DNA huyết tương thấp sau điều trị và thấp trước điều trị. Mức độ của DNA EBV sau điều trị ảnh hưởng vượt trội so với mức độ của DNA EBV trước điều trị đến tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển. Tỉ số nguy cơ (Risk ratio-RR) tái phát ung thư vòm là 11,9 (khoảng tin cậy 95% [CI] = 5,53 đến 25,43) đối với bệnh nhân có DNA EBV sau điều trị cao hơn trước điều trị và 2,5 (95% CI = 1,14 đến 5,70) đối với bệnh nhân có DNA EBV trước điều trị cao hơn. Mức độ EBV DNA cao hơn sau điều trị liên quan có ý nghĩa thống kê với tỉ lệ sống thêm toàn bộ (P <0,001; RR đối với ung thư vòm tái phát = 8,6; 95% CI = 3,69 đến 19,97). Giá trị dự đoán dương tính và âm tính đối với ung thư vòm tái phát trên nhóm có mức độ EBV DNA cao hơn sau điều trị lần lượt là 87% (95% CI = 58% đến 98%) và 83% (95%

CI = 76% đến 89%). Nhóm tác giả kết luận rằng, mức độ EBV DNA huyết tương sau điều trị ở bệnh nhân ung thư vòm có giá trị dự đoán mạnh mẽ khả năng sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển cũng như phản ánh chính xác khối lượng khối u còn lại sau điều trị.

Năm 2004, Lin và cộng sự (Đài Loan) ⁹⁴ cũng báo cáo kết quả nghiên cứu tiên cứu trên 99 ca cho thấy rằng sống thêm toàn bộ kém hơn có ý nghĩa thống kê ($P < 0,001$) và sống thêm không bệnh (RFS, relapse-free survival) ($P < 0,001$) ở bệnh nhân có DNA EBV huyết tương có thể phát hiện dai dẳng sau xạ trị (*persistently detectable*) (> 0 bản sao/mL), so với những bệnh nhân không phát hiện được có EBV DNA.

Bằng cách đo hồi cứu các mẫu huyết tương dự trữ từ 152 bệnh nhân ung thư vòm họng đã được hóa xạ trị đồng thời (CCRT) và thời gian theo dõi trung bình là 78 tháng, Lin và cộng sự ⁹⁵ có thể phân chia bệnh nhân thành ba nhóm khác nhau với tỉ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh (RFS- Relapse-Free Survival) 5 năm là 87,2%, 71,0%, 38,7% ($P < 0,0001$) và 85,6%, 75,9%, 26,9% ($P < 0,0001$), tương ứng theo mức độ EBV DNA huyết tương trước điều trị và sau điều trị.

Một nghiên cứu khác tuyển chọn 210 bệnh nhân ung thư vòm họng được điều trị tiên cứu bằng hóa trị cảm ứng (IndCT) + xạ trị với thời gian theo dõi tối thiểu trong 6 năm đã xác nhận kết quả tương tự ⁹⁶. Sống thêm toàn bộ 5 năm (59,2% so với 86,0%, $P = 0,0003$) và sống thêm không bệnh (RFS) (56,5% so với 79,3%, $P < 0,0001$) là thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân có EBV DNA huyết tương trước điều trị ≥ 1500 bản sao/mL so với những bệnh nhân có EBV DNA huyết tương < 1500 bản sao/mL. Những bệnh nhân có EBV DNA huyết tương có thể phát hiện dai dẳng 1 tuần sau IndCT + xạ trị có sống thêm toàn bộ kém hơn có ý nghĩa thống kê (33,3% so với 79,4%, $P < 0,0001$) và sống thêm không bệnh (RFS) (23,3% so với 75,6%).

Le và cộng sự cũng báo cáo mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ DNA EBV huyết tương sau điều trị và khoảng thời gian từ ngày chẩn đoán đến

ngày tái phát/di căn (Freedom-from-relapse) hoặc theo dõi cuối hoặc sống thêm toàn bộ trên 58 ca ung thư vòm chẩn đoán mới⁹⁷. Bằng cách theo dõi DNA EBV huyết tương trước, trong và sau mỗi 3-6 tháng sau xạ trị, tỉ lệ 2 năm của hai chỉ số trên lần lượt là 92% và 94% đối với bệnh nhân không thể phát hiện được và 37% và 55% đối với những người có mức độ sau điều trị có thể phát hiện được ($P < 0,0001$ và $P < 0,002$).

Hou và cộng sự đã khảo sát tương quan giữa DNA-EBV huyết tương trước khi điều trị với thể tích u và ý nghĩa tiên lượng của DNA EBV trong huyết tương trước và sau điều trị ở bệnh nhân ung thư vòm họng được điều trị bằng xạ trị⁹⁸. Kết quả từ dữ liệu trên 69 bệnh nhân ung thư vòm họng cho thấy: Nồng độ DNA EBV trong huyết tương trước điều trị có liên quan có ý nghĩa thống kê với thể tích khối u. Hơn nữa, những ca phát hiện được DNA EBV huyết tương sau điều trị có thể tỉ lệ sống thêm 5 năm không di căn xa (50,0% so với 91,2%, $P < 0,001$) và sống thêm 5 năm toàn bộ (50,0% so với 91,2%, $P < 0,001$) so với những hồ sơ EBV DNA dưới ngưỡng phát hiện.

Gần đây, nhiều báo cáo hồi cứu từ vùng đặc hữu bao gồm cỡ mẫu từ hàng trăm đến hàng ngàn đã xác nhận rằng bệnh nhân có DNA EBV huyết tương sau điều trị có thể phát hiện được liên tục hoặc tải lượng DNA EBV của huyết tương trước điều trị cao có các tỉ lệ sống thêm khác nhau kém hơn có ý nghĩa thống kê⁹². Kết quả từ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, đa trung tâm công bố năm 2018 (NPC-0502, Hồng Kong) đã chứng minh được tỉ lệ thấp hơn có ý nghĩa thống kê về: sống thêm 5 năm toàn bộ (87,3% so với 60,2%, $P < 0,001$) và sống thêm 5 năm không bệnh (RFS) (77,1% so với 45,4%, $P < 0,001$) ở bệnh nhân có DNA EBV có thể phát hiện sau xạ trị⁶⁵.

Thêm nữa, ba phân tích tổng hợp: “*Tiện ích lâm sàng của DNA EBV huyết tương trong ung thư vòm họng, bình minh của một kỷ nguyên mới?: tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp trên 7836 ca*” (2015), “*Mức độ DNA EBV như một yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô vòm họng: phân tích tổng hợp*” (2016), “*Phân tích tổng hợp về vai trò tiên lượng của DNA EBV huyết tương đối với ung*

thư biểu mô vòm họng” (2017) đều xác nhận tiên lượng vai trò của DNA EBV ở bệnh nhân ung thư vòm họng⁹⁹⁻¹⁰¹.

Tác động về sự tồn tại EBV DNA tại các thời điểm khác nhau hiếm khi được nghiên cứu⁹². Công bố của Leung và cộng sự (2014) cho thấy 49% số ca (52/107 bệnh nhân) có EBV DNA có thể phát hiện được ở giữa kỳ của xạ trị/hóa xạ đồng thời¹⁰². Ngoài ra, những bệnh nhân có thể phát hiện được EBV DNA tại thời điểm giữa kỳ của xạ trị/hóa xạ đồng thời là một tiên lượng xấu cho kết quả điều trị, có liên quan đến phần lớn tất cả các thất bại và phân biệt kết quả tốt hơn so với giai đoạn khối u. Tuy nhiên, chỉ từ kết luận của một nghiên cứu thì cần phải được các nghiên cứu khác chứng minh⁹². Lin và cộng sự báo cáo năm 2018 trên 206 ca ung thư vòm họng tiến triển đã được hóa trị cảm ứng kết hợp với hóa xạ trị đồng thời và đo tải lượng EBV DNA trước khi điều trị, tuần thứ năm (giữa kỳ hóa trị cảm ứng) và tuần thứ mười (sau hóa trị cảm ứng) và 1 tuần sau xạ trị (sau xạ trị)¹⁰³. Kết quả cho thấy EBV DNA trước điều trị, sau hóa trị cảm ứng và sau xạ trị là những biến số quan trọng để dự đoán kết quả cho bệnh nhân ung thư vòm họng. Trong khi đó, EBV DNA được đo ở giai đoạn giữa của của kỳ hóa trị cảm ứng không ảnh hưởng đến sống thêm. Tóm lại, bệnh nhân có EBV DNA sau điều trị có thể phát hiện dai dẳng và/hoặc EBV DNA cao trước điều trị là ứng viên tốt để điều trị tích cực hơn trong các nghiên cứu trong tương lai. Ý nghĩa của tải lượng DNA EBV tại thời điểm giữa quá trình điều trị cần được xác nhận thêm⁹².

1.3. Chất lượng cuộc sống và các nghiên cứu liên quan đến ung thư vòm họng

1.3.1. Khái niệm về chất lượng cuộc sống

“*Chất lượng cuộc sống*” (Quality of Life) tồn tại như một khái niệm độc lập với các vấn đề về ung thư hoặc chăm sóc sức khỏe. Định nghĩa rộng nhất của chất lượng cuộc sống là đánh giá hạnh phúc cá nhân, bao gồm tính độc lập cá nhân và các khía cạnh về xã hội, tôn giáo, gia đình, tâm lý và sức khỏe. Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (Health-related quality of life) là một khái niệm hẹp hơn của chất lượng cuộc sống, tập trung vào các khía cạnh liên quan nhất hoặc có khả năng bị thay đổi bởi các vấn đề sức khỏe¹⁰⁴.

Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa chất lượng cuộc sống là “*nhận thức của cá nhân về vị trí của họ trong cuộc sống ở bối cảnh của nền văn hóa, hệ thống giá trị mà họ đang sống và liên quan đến mục tiêu, kỳ vọng, tiêu chuẩn và mối quan tâm của họ*”. Đó là một khái niệm có phạm vi rộng, bao gồm phức hợp: sức khỏe thể chất, trạng thái tâm lý, mức độ độc lập, các mối quan hệ xã hội, niềm tin cá nhân và mối quan hệ của họ với các đặc điểm nổi bật của môi trường”¹⁰⁵.

1.3.2. Một số công cụ đo lường chất lượng cuộc sống

Trong công bố về tổng quan về sử dụng bộ câu hỏi trong nghiên cứu chất lượng cuộc sống trong ung thư đầu cổ (Wotherspoon và cộng sự, 2017¹⁰⁶), kết quả đánh giá từ tổng cộng 1498 công bố (bao gồm 149 bài tổng quan). Theo đó, hầu hết các nghiên cứu liên quan đến sự kết hợp của các nhóm bệnh trong vùng đầu cổ (n = 871); 180 nghiên cứu chỉ tập trung đặc biệt vào khoang miệng, và 109 tập trung vào thanh quản. Các chủ đề phổ biến nhất là nuốt (n = 353), nói (n = 299), đau (n = 292), cảm xúc (n = 226) và trầm cảm (n = 193). Trong số hơn 250 bộ công cụ được sử dụng thì phổ biến nhất là bộ công cụ EORTC-C30, n = 369, EORTC H & N35, n = 353, và UWQoL (n = 276). (xin xem chi tiết ở dưới đây)

Bảng 1.8: Phân loại và tần suất sử dụng trong 1498 công bố về chất lượng cuộc sống trên người bệnh ung thư đầu cổ

Loại	Bộ công cụ	n
Đo lường QoL chung	Thang đo 5 khía cạnh của chất lượng cuộc sống Châu Âu (EuroQol-5D, EQ-5d)	7
Đo lường QoL trên bệnh nhân ung thư nói chung	Bộ 30 câu hỏi về chất lượng cuộc sống cốt lõi của cơ quan Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC C30)	369
	Đánh giá chức năng của liệu pháp điều trị ung thư: Tổng quát (FACT-G)	41
Đo lường QoL cho ung thư đầu cổ:	Bộ 35 câu hỏi về chất lượng cuộc sống chuyên biệt cho ung thư đầu cổ của cơ quan Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu H&N35	353
	Chất lượng cuộc sống của Đại học Washington (UWQoL)	276
	Đánh giá Chức năng của Điều trị Ung thư- đầu và cổ (FACT H&N)	77
Các công cụ đánh giá chức năng chuyên biệt ở đầu cổ	Bản kiểm chứng khó nuốt MD Anderson (Chứng khó nuốt MDADI)	62
	Đo lường chất lượng cuộc sống liên quan đến giọng nói (V-RQoL)	15
	Bảng hỏi phục hồi răng miệng Liverpool (LORQ)	7
	Chỉ số Suy giảm Phẫu thuật Cổ (NDII)	7
	Bảng câu hỏi nuốt SYDNEY (SSQ)	1
Khác	Thang đo lo âu và trầm cảm bệnh viện (HADS)	85
	Thang đo Ngoại hình Derriford 24 (DAS 24)	2

Nguồn: Review of HaNDLE-on-QoL: a database of published papers that use questionnaires to report quality of life in patients with cancer of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(2), e5-e9.¹⁰⁶

Trong đó, bộ 30 câu hỏi về chất lượng cuộc sống cốt lõi của cơ quan nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC C30) đã được sử dụng từ hơn 25 năm nay, là một trong những thang đo phổ biến nhất khi đánh giá chất lượng cuộc sống

trong ung thư¹⁰⁷. Hơn nữa, thang đo này còn có dữ liệu quy chuẩn cho dân số chung dựa trên 15.386 người ở 13 quốc gia châu Âu, Canada và Hoa Kỳ.

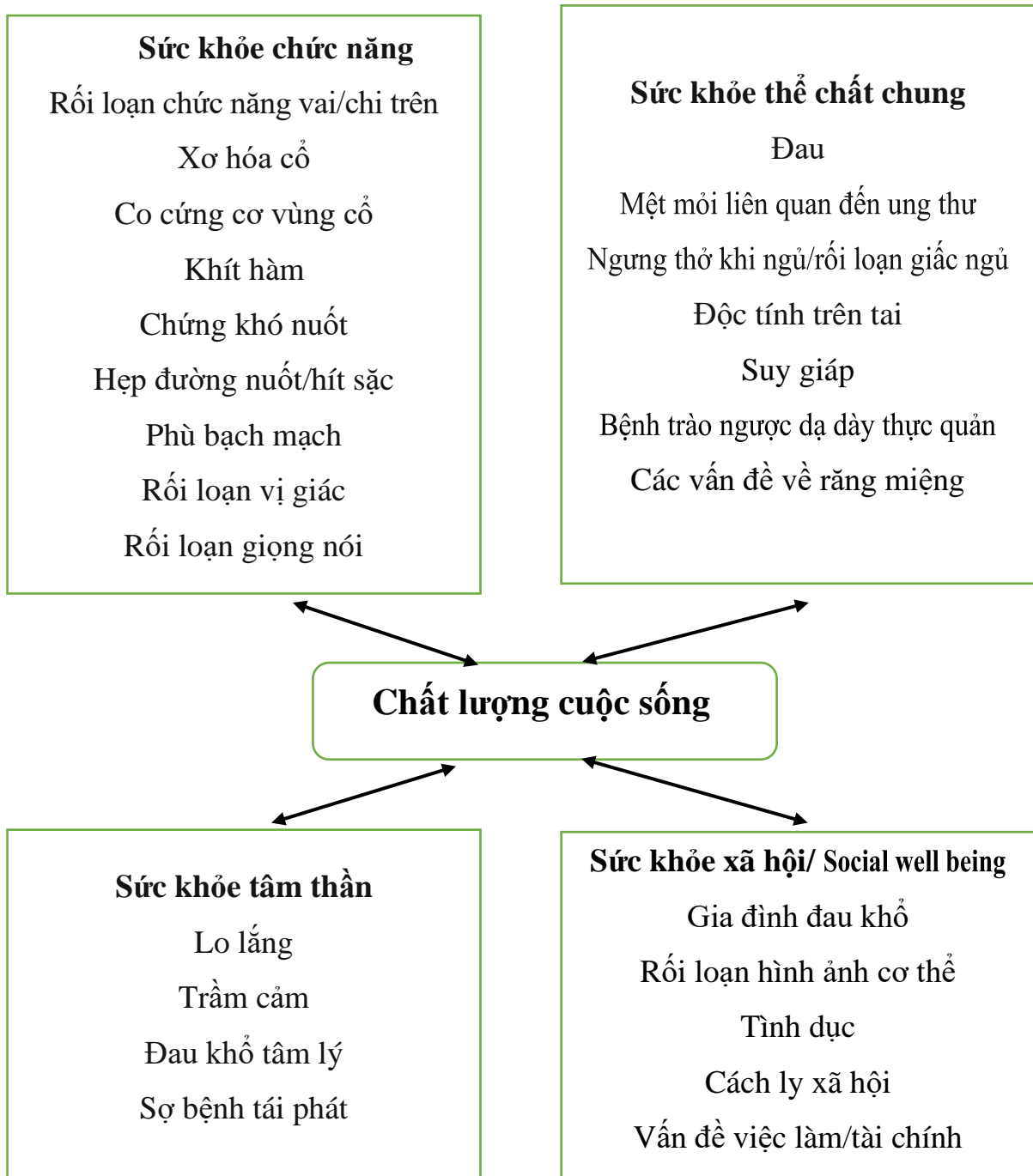
Theo “*tổng quan hệ thống: giá trị của bộ câu hỏi EORTC QLQ-H&N35 qua các ngôn ngữ*” (2021), nghiên cứu này thực hiện trên tổng cộng 17 nghiên cứu thực hiện trên 28 quốc gia bằng 21 ngôn ngữ¹⁰⁸. Các tác giả đã kết luận rằng triệu chứng có hiệu quả đo lường kém, đặc biệt là vấn đề nói, vấn đề với các giác quan, nuốt, ăn uống với xã hội, đau và suy giảm tình dục, cần được điều chỉnh bằng các phương pháp bổ sung phù hợp. Các thang đo này có liên quan đến lâm sàng và tâm lý và do đó, vẫn nên được sử dụng. Nhìn chung, bộ công cụ này cung cấp thông tin toàn diện dựa trên bảng câu hỏi hợp lý về mặt tâm lý mà bệnh nhân và các bác sĩ lâm sàng có thể tiếp tục ứng dụng. Ngoài ra, nghiên cứu này có thể hữu ích trong việc thu thập dữ liệu của các nghiên cứu trên toàn cầu để có thể so sánh giữa các nền văn hóa và các thuộc tính tâm lý trên một nền tảng duy nhất. Bảng câu hỏi QLQ-H&N35 là một công cụ mạnh mẽ và có thể được khuyến nghị thực hiện trong đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư đầu cổ. Bộ 35 câu hỏi về chất lượng cuộc sống chuyên biệt cho ung thư đầu cổ của cơ quan Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu H&N35 cũng đã có dữ liệu từ dân số chung ở Thụy Điển dựa trên 1054 người trả lời¹⁰⁹.

1.3.3. Chất lượng cuộc sống ở người bệnh sống sau điều trị ung thư đầu cổ

Năm 2018, Economou và cộng sự¹¹⁰ trong chương “*chất lượng cuộc sống và lập kế hoạch chăm sóc người sống sau điều trị ung thư đầu cổ*” đã trích dẫn lại mô hình của Ferrell và cộng sự (1995)¹¹¹. Theo đó, các vấn đề về chất lượng cuộc sống cho người bệnh sau điều trị thành công ung thư đầu cổ gồm: chức năng, các lĩnh vực chung về thể chất, tâm lý và hạnh phúc xã hội (social well-being) - Economou cũng đã dẫn lại các kết quả nghiên cứu trước đó cho thấy, đánh giá chất lượng cuộc sống ở những người sống sau điều trị ung thư đầu cổ ngày càng quan trọng do tỉ lệ mắc bệnh ngày càng tăng ở quần thể người trẻ và các di chứng lâu dài sau điều trị đa phương thức. Nói chung, bằng chứng cho đến hiện tại cho thấy tình trạng sức khỏe tổng thể cải thiện ở những người sống sau điều trị xong

ung thư đầu cổ. Tuy nhiên, các khía cạnh không phục hồi về mức cơ bản (mức trước điều trị) bao gồm chức năng thể chất, chức năng vai trò, chức năng xã hội, mệt mỏi, chán ăn, khó khăn về tài chính, khó khăn về giao tiếp bằng lời và tiếp xúc xã hội. Dự báo về yếu tố tiên lượng xấu đến chất lượng cuộc sống theo thời gian bao gồm các triệu chứng trầm cảm, tình trạng kinh tế xã hội thấp hơn, người trẻ tuổi, nhiều bệnh đi kèm, ăn qua xông, chẩn đoán ung thư khoang miệng, sử dụng thuốc lá và tiền sử xạ trị.

Hình 1.3: Các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống ở người bệnh sau điều trị ung thư đầu cổ



Theo Ferrell và cộng sự (1995)^{110, 111}

Nguồn: D. Economou and V. Sun. Survivorship care planning and quality of life In: Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient, Springer 2018¹¹⁰

Phân tích tổng hợp về chất lượng cuộc sống của người bệnh sau ung thư “mạn tính” (2020) đề xuất một khái niệm mới - *ung thư mạn tính* khi những người sống sót tiếp tục đối mặt với hậu quả lâu dài của bệnh ung thư và việc điều trị nó.

¹¹². Đối với những người sống sót này, chất lượng cuộc sống trở thành một yếu tố quan trọng để tìm hiểu khả năng sống của họ và tác động lâu dài của bệnh ung thư và cách điều trị của nó. Các tác giả của nghiên cứu này đặt mục đích chính là mô tả chất lượng cuộc sống của những người sống sau điều trị ung thư từ 2 năm trở lên sau thời điểm chẩn đoán, tiêu chuẩn chọn là những người sống sót với những tác động lâu dài, do ảnh hưởng của ung thư và phương pháp điều trị (ung thư).

Từ phân tích tổng hợp trên 64 nghiên cứu đạt tiêu chuẩn trên cho thấy, chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng đáng kể từ 2 đến 26 năm sau khi chẩn đoán ung thư. Các tác giả cho rằng, cần nghiên cứu thêm để xác định khả năng điều chỉnh chất lượng cuộc sống ở những người sống sót lâu dài sau ung thư.

Năm 2019, Katherine Taylor và Susanne Singer (Đức) ¹¹³ đã công bố tổng quan tài liệu, thảo luận về những gì đã biết về chất lượng của cuộc sống được đo bằng một công cụ đã được xác thực trong số những bệnh nhân đã sống từ 5 năm trở lên sau chẩn đoán ung thư đầu cổ. Nhóm tác giả đã tổng kết từ 8 công bố, trong đó có 4 công bố sử dụng thang đo chất lượng cuộc sống của cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu, EORTC QLQ-C30. Các thang điểm chức năng của các nghiên cứu này được biểu thị ở hình ở phần này. Số ca nghiên cứu dao động (từ n = 26 đến n = 242), điểm chức năng trung bình dao động như sau:

Chức năng thể chất: 70 - 87;

Chức năng vai trò: 71 - 89;

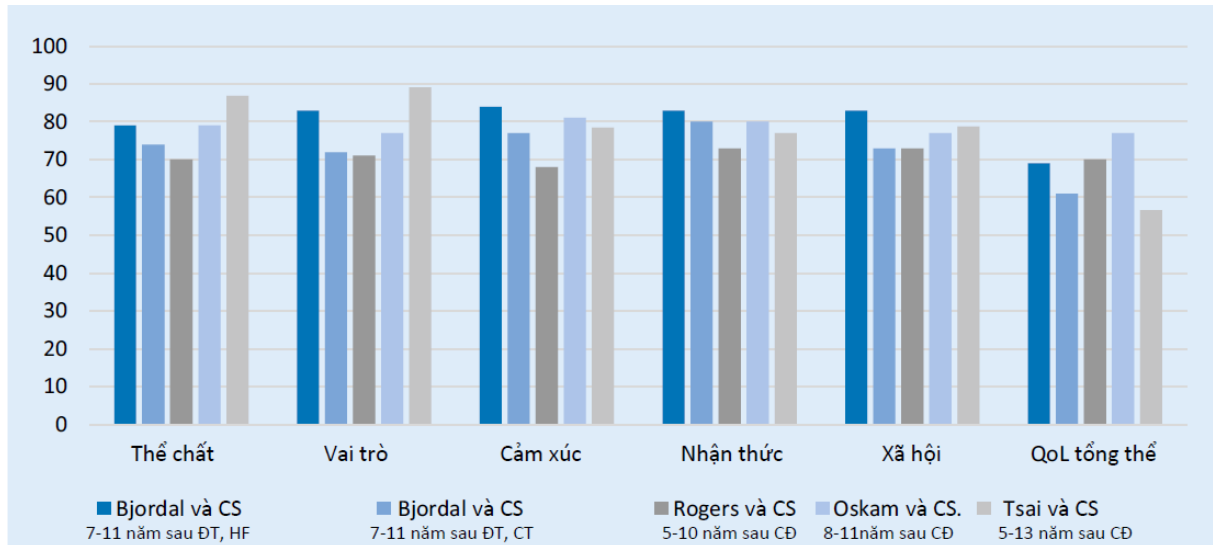
Chức năng cảm xúc: 68 - 84;

Chức năng nhận thức: 73 - 83;

Chức năng xã hội: 73 - 83.

QoL tổng thể trung bình: 57 - 77

Hình 1.4: Chất lượng cuộc sống sau điều trị ung thư đầu cổ từ 5 năm trở lên đo bằng EORTC QLQ-C30



(Chú thích: Hình trên dịch từ bản gốc của tác giả¹¹³. Các nghiên cứu được trích dẫn: Bjordal và

CS¹¹⁴, Rogers và CS¹¹⁵, Oskamet và CS¹¹⁶, Tsai và CS¹¹⁷

Các chữ viết tắt: ĐT: Điều trị; CĐ: Chẩn đoán; HF: hypo-fractionated (giảm số phân liều – 2,35 Gy, 4 ngày/tuần; CT: conventional therapy (xạ trị quy ước 2Gy/phân liều)

Các tác giả kết luận rằng, vẫn thiếu một bức tranh rõ ràng về chất lượng cuộc sống của nhóm bệnh nhân này. Có bằng chứng cho thấy một số bệnh nhân gặp khó khăn khi nuốt và khô miệng, cũng như khó ngủ, mệt mỏi, đau và khó thở.

1.3.4. Chất lượng cuộc sống là một yếu tố tiên lượng đến sống thêm trong ung thư

Trong một vài thập kỷ gần đây, việc đo lường kết quả lâm sàng ở những bệnh nhân bị chẩn đoán ung thư, tập trung vào kết quả đo lường do bệnh nhân báo cáo (patient-reported outcomes (PROs))⁹: 1. Điều này cũng có nghĩa bản thân bệnh nhân cung cấp ý kiến cá nhân về bệnh của chính họ, các triệu chứng của họ và chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) 2. Hơn nữa, từ những báo cáo này có thể cung cấp cho các chuyên gia chăm sóc sức khỏe thông tin bổ sung về tiên lượng của bệnh nhân ung thư.

Từ năm 2016, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA)¹¹⁸ đã khuyến nghị sử dụng ba khái niệm được xác định gần với tác dụng của phương pháp điều trị đối với bệnh nhân: biến cố bất lợi, chức năng thể chất

(physical functioning) và, khi thích hợp, đo lường các triệu chứng chính của bệnh. Tuy nhiên, vẫn chưa rõ lý do tại sao chức năng thể chất đang được khuyến nghị là kết quả chức năng duy nhất cần được đánh giá, bởi vì điều này bỏ qua tầm quan trọng tiềm năng của các lĩnh vực chức năng khác như hoạt động cảm xúc và xã hội ¹¹⁹

Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng việc nắm bắt dữ liệu bệnh nhân tự đánh giá không chỉ có thể cải thiện quản lý triệu chứng, giao tiếp giữa bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng, đồng thời chia sẻ quyết định và sự hài lòng của bệnh nhân với sự chăm sóc mà còn cải thiện đáng kể tỉ lệ sống thêm toàn bộ. Do đó, một trọng tâm đã được đặt ra trong những năm gần đây là nghiên cứu chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe ⁹.

Theo “*Kết quả do bệnh nhân báo cáo là yếu tố tiên lượng độc lập cho sự sống thêm trong ung thư: Tổng hợp y văn và phân tích tổng hợp*”, các tác giả đã nghiên cứu từ 138 nghiên cứu trước đó với tổng số 158.127 ca¹²⁰. Trong số này, 120 (87%) nghiên cứu đã báo cáo ít nhất một mục của kết quả do bệnh nhân tự báo cáo có giá trị tiên lượng có ý nghĩa thống kê đến sống thêm toàn bộ. Các nghiên cứu nhiều nhất trong số đó là ung thư phổi (n = 41, 29,7%) và ung thư tiết niệu sinh dục (n = 27, 19,6%).

Đối với ung thư vòm họng, có nghiên cứu đã chứng minh được chất lượng cuộc sống trước điều trị là một yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ và sống thêm không di căn xa (2010) ¹²¹. Trong nghiên cứu này, từ 347 ca mới chẩn đoán, đánh giá chất lượng cuộc sống trước điều trị bằng thang đo EORTC QLQ-C30, phiên bản Đài Loan, các tác giả báo cáo rằng, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng (*locoregional control*, LRC), sống thêm không di căn xa (*distant metastasis-free survival*, DMFS) và sống thêm toàn bộ 5 năm đạt lần lượt là 72,9%, 79,1% và 68,4%. Sau điều chỉnh các biến lâm sàng, 10 biến chất lượng cuộc sống được quan sát thấy có liên quan có ý nghĩa thống kê (p <0,05) đến sống thêm toàn bộ và bốn biến chất lượng cuộc sống có liên quan đến sống thêm không di căn xa. Không có biến nào về chất lượng cuộc sống có giá trị tiên lượng đến kiểm soát tại chỗ tại

vùng. Trong số các biến về chất lượng cuộc sống với giá trị tiên lượng có ý nghĩa thống kê đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không di căn xa, chức năng vật lý là có giá trị dự báo mạnh nhất. Tăng 10 điểm trong điểm hoạt động thể chất có liên quan đến giảm 23% (95% CI, 12% đến 34%) khả năng tử vong và giảm 22% (95% CI, 9% đến 36%) khả năng di căn xa.

Một công bố từ khác từ nhóm nghiên cứu ở đại học Trung Sơn (Quảng Châu, Trung Quốc) trên nhóm bệnh nhân ung thư vòm họng được xạ trị IMRT, từ 501 ca ung thư chẩn đoán mới hoàn thiện đo chất lượng cuộc sống bằng EORTC QLQ-C30 (v 3.0) và QLQ-H&N35¹²². Các tác giả báo cáo rằng, trong phân tích đa biến, chức năng nhận thức trước điều trị trong thang đo QLQ-C30 có liên quan có ý nghĩa thống kê đến sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng (*local recurrence-free survival*, LRFS), với HR= 0,971 (95%CI 0,951–0,990), p = 0,004. Trong các thang đo QLQ-H&N35 phân tích đa biến, điểm răng trước điều trị (p = 0,026) và cảm thấy bị bệnh (p = 0,012) có liên quan có ý nghĩa thống kê đến sống thêm bệnh không tiến triển (*progression free survival*, PFS), với HR = 0,984 (95% CI 0,971–0,998) và 1,004 (CI 95% 1,001–1,007), tương ứng. Cảm thấy ốm trên thang đo QLQ-H&N35 có liên quan có ý nghĩa thống kê với sống thêm không di căn xa, với HR là 1,004 (95%CI 1,000–1,007), p = 0,043. Không có thang đo nào của chất lượng cuộc sống trước điều trị có tác động có ý nghĩa thống kê với sống thêm toàn bộ trong phân tích đa biến.

1.3.5. Một số nghiên cứu chất lượng cuộc sống trong ung thư vòm họng

Theo nghiên cứu “*tác động của biến cố bất lợi mạn tính đến chất lượng cuộc sống trên những người sống sót sau điều trị ung thư vòm mũi họng*” (2014), nhóm tác giả đã khảo sát cắt ngang về chất lượng cuộc sống (người bệnh tự đánh giá) và biến cố bất lợi mạn tính (theo CTCAE v.4.0) trên những người có sống thêm không bệnh hơn 5 năm sau điều trị ung thư vòm họng¹¹⁷. Với n=242 ca (xạ trị 3D hoặc IMRT với có/không kết hợp hóa trị, đánh giá chất lượng cuộc sống bằng bộ công cụ EORTC QLQ-C30. Kết quả là, trong mô hình đa yếu tố của GLM-MANOVA, trong số năm độc tính muộn của thang đo CTCAE, bệnh lý thần kinh,

mắt thính giác và khô miệng được quan sát thấy liên quan có ý nghĩa thống kê ở toàn bộ 15 thang đo QLQ-C30. Một xu hướng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đã được quan sát, chỉ ra rằng những người sống bị bệnh lý thần kinh nặng hơn, mắt thính giác hoặc khô miệng có kết quả tồi tệ hơn về điểm QoL tổng thể, cả 5 thang đo chức năng và một loạt các thang điểm triệu chứng. Các tác giả kết luận: “*Để cải thiện kết quả chất lượng cuộc sống cho những người sống sau điều trị ung thư vòm họng, phát triển kỹ thuật xạ trị hiện đại không chỉ tập trung vào việc giảm liều cho tuyến nước bọt mà còn vào các cấu trúc giải phẫu có liên quan đến bệnh thần kinh và mắt thính lực.*”

Thêm nữa, ở công bố: “*chất lượng cuộc sống được cải thiện đối với những người sống lâu dài sau xạ trị IMRT ung thư vòm họng*” (2015), các tác giả chứng minh được sau đánh giá hồi cứu 176 ca đã được điều trị ung thư vòm họng bằng xạ trị IMRT (\pm hóa trị)¹²³. Chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và H&N35 sau điều trị 5 và 8 năm. Kết quả là chất lượng cuộc sống tại thời điểm 5 năm cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê của hầu hết các mục và ổn định từ 5 đến 8 năm.

Ngoài ra, cũng đã có nghiên cứu về biến cố bất lợi mạn tính và chất lượng cuộc sống của những người sống sau điều trị ung thư vòm họng đã được xạ trị bằng IMRT so với xạ trị bằng kỹ thuật không IMRT (2016)¹²⁴. Nghiên cứu này mô tả cắt ngang về chất lượng cuộc sống và biến cố bất lợi mạn tính từ 242 ca đã được chẩn đoán là ung thư vòm họng có thời gian sống thêm không bệnh >5 năm sau khi điều trị bằng IMRT (n = 100) hoặc không IMRT (n = 142) Biến cố bất lợi mạn tính theo CTCEA v.4 và chất lượng cuộc sống sử dụng bộ thang đo EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-C35-H&N. Kết quả là nhóm đã điều trị bằng IMRT có kết quả tốt hơn cả về mặt thống kê ($p < 0,05$) và lâm sàng (sự khác biệt của điểm trung bình dự đoán > / = 10 điểm) về QoL tổng thể, chức năng nhận thức, chức năng xã hội, mệt mỏi và 11 thang điểm của QoL trong ung thư đầu cổ. Các biến cố bất lợi mạn tính, bao gồm bệnh thần kinh, mắt thính giác, khó nuốt, rối loạn chuyển hóa và xơ hóa cổ ít nghiêm trọng hơn đáng kể ở nhóm IMRT. Phân

tích đa biến cho thấy kỹ thuật xạ trị có liên quan có nghĩa thống kê với độc tính muộn và kết quả QOL sau khi điều chỉnh các biến số lâm sàng và nhân khẩu học khác.

Mặt khác, nhóm tác giả do Pan đứng đầu đã công bố năm 2017: “*Xạ trị IMRT mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn so với xạ trị 2D thường quy (2D-CRT) cho bệnh nhân ung thư biểu mô mũi họng giai đoạn II*”¹²⁵. Nghiên cứu cắt ngang này trên 106 ca ung thư vòm họng giai đoạn II đã điều trị, có thời gian sống thêm không bệnh từ 3 năm trở lên: xạ trị 2D (n = 47) so với IMRT (n = 59). Chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng thang đo EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-H & N35. Kết quả là những người đã được xạ trị IMRT (với có/không hóa trị kết hợp) có kết quả tốt hơn về các triệu chứng của chất lượng cuộc sống liên quan đến ung thư đầu cổ so với những bệnh nhân nhận 2D thường quy với có/không hóa trị đồng thời. Các tác giả kết luận, điều trị bằng IMRT cải thiện chất lượng cuộc sống đối với bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn II so với xạ trị bằng kỹ thuật 2D thường quy.

Cùng thời gian đó (2017), cũng nhóm tác giả do Pan đứng đầu công bố: “*Hóa xạ trị đồng thời làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn II so với xạ trị*”¹²⁶. Nhóm nghiên cứu này dựa trên nghiên cứu cắt ngang này trên 106 ca ung thư vòm họng giai đoạn II đã điều trị, có thời gian sống thêm không bệnh từ 3 năm trở lên: xạ trị đơn thuần (n = 55) hoặc hóa xạ đồng thời (n = 51). Chất lượng cuộc sống được đánh giá bằng thang đo EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-H & N35. Kết quả phân tích cho thấy, xạ trị cho kết quả tốt hơn hóa xạ trị đồng thời về điểm chất lượng cuộc sống tổng thể, thang đo chức năng, thang điểm triệu chứng về mệt mỏi và mất ngủ, các vấn đề tài chính và tăng cân. Những người chỉ trải qua 1 chu kỳ hóa trị đồng thời có kết quả QoL tệ hơn những người sống sót nhận được 2 chu kỳ hóa trị đồng thời. Những trường hợp nhận được 3 chu kỳ hóa trị đồng thời có kết quả QoL tốt nhất.

Gần đây hơn, McDowell và cộng sự (2018) công bố nghiên cứu trên 107 ca có tiền sử xạ trị IMRT (với có/không hóa trị kết hợp) ung thư vòm họng có sống

thêm không bệnh ≥ 4 năm¹²⁷. Theo đó, nghiên cứu cắt ngang đánh giá biến cố bất lợi theo CTC AE, v 4.03 và đánh giá chất lượng cuộc sống bằng thang đo đánh giá chức năng của điều trị ung thư-đầu cổ, đánh giá chức năng của điều trị bệnh mạn tính-mệt mỏi, thang đo 5 khía cạnh của chất lượng cuộc sống Châu Âu (EuroQol-5D), bảng kiểm triệu chứng MD Anderson - đầu và cổ, thang điểm trầm cảm và lo lắng bệnh viện. Kết quả là, điểm trung bình của chức năng của điều trị ung thư-đầu cổ, chức năng của điều trị bệnh mạn tính-mệt mỏi, thang đo 5 khía cạnh của chất lượng cuộc sống Châu Âu lần lượt là 105,0 (46-148), 116,6 (44-160) và 0,85 (0,29-1,00). Khô miệng, chất nhầy (mucus), nuốt/nhai, trí nhớ và các vấn đề về răng/nướu được cho điểm cao nhất trong Bảng kiểm triệu chứng MD Anderson - đầu cổ; mức độ nghiêm trọng của triệu chứng trung bình và điểm giao thoa triệu chứng lần lượt là 2,3 và 2,4. Các biến cố bất lợi từ độ 3 trở lên được ghi nhận ở 50 bệnh nhân (47%), thường gặp nhất là các vấn đề về thính giác (46, 43%). Đo thính lực cho thấy mất thính lực hai bên đáng kể (độ $> / = 3$) ở 68 bệnh nhân (72%). Trầm cảm (25%), lo lắng (37%), và mệt mỏi (28%) là phổ biến và có mối tương quan chặt chẽ với QoL. Hầu hết bệnh nhân (69%) phát triển suy giáp; 1 bệnh nhân (1%) bị rối loạn chức năng tuyến yên cần thay thế hormone. V50 > 90 và V45 > 99 đến tuyến giáp tương quan với tỉ lệ suy giáp cao hơn đáng kể.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian : Từ 1.9.2016-31.9.2022

Địa điểm nghiên cứu : Khoa xạ đầu cổ- Bệnh viện K.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 1

2.2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán là ung thư vòm mũi họng, mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa, bệnh ở giai đoạn II-IVB (AJCC 2010).

Đã được chỉ định phác đồ hóa xạ đồng thời với Cisplatin 100 mg/m² ngày 1, 22, 43 với có/không hóa trị hỗ trợ và thực hiện đủ liều xạ trị triệt căn.

Điều trị tại khoa xạ đầu cổ, bệnh viện K từ 1.1.2010 đến 31.12.2013.

Đủ hồ sơ lưu trữ và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền sử bệnh tâm thần phối hợp hoặc điều trị ung thư trước đó

Bệnh nhân có ung thư đồng thời

2.2.2. Đối tượng nghiên cứu cho mục tiêu 2

2.2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Những người có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Người có ung thư đồng thời

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Một ả hồi cứu kết hợp tiền cứu có theo dõi dọc.

2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu

2.3.2.1. Cỡ mẫu

a. Cỡ mẫu cho mục tiêu 1

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu xác định một tỉ lệ ¹²⁸:

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

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ là giá trị từ phân bố chuẩn, lấy mức ý nghĩa thống kê = 5% thì $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$

p là tỉ lệ ước đoán từ nghiên cứu trước, sống thêm 5 năm toàn bộ với phác đồ tương tự đạt 68%¹²⁹

ε là mức sai số tương đối chấp nhận, chọn $\varepsilon = 0,08$ (sai số 8%)

Áp dụng công thức:

$$n = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \frac{p(1-p)}{(p\varepsilon)^2} = 1,96^2 \times \frac{0,68 \times (1-0,68)}{(0,68 \times 0,08)^2} = 282,4$$

b. Cỡ mẫu cho mục tiêu 2

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu xác định một trung bình¹²⁸:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{d^2}$$

n – Cỡ mẫu tối thiểu

$Z_{1-\alpha/2}$: Mức ý nghĩa thống kê mong muốn, chọn $\alpha=0,05$ thì $Z = 1,96$ (khoảng tin cậy 95%)

σ – Độ lệch chuẩn của số điểm trung bình của chất lượng cuộc sống tổng thể. Trong nghiên cứu trên 142 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, xạ trị bằng kỹ thuật không IMRT, có thời gian sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên, độ lệch chuẩn của điểm này là $SD=20$ ¹²⁴.

d – Độ chính xác tuyệt đối mong muốn. Chọn $d = 4$

Áp dụng công thức:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \sigma^2}{d^2} = \frac{1,96^2 \times 20^2}{4^2} = 96,04$$

2.3.2.2. Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn mẫu bằng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện. Lấy tất cả số bệnh nhân đủ tiêu chuẩn từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu đến khi đủ theo cỡ mẫu.

2.3.3. Biến số và các chỉ số nghiên cứu

2.3.3.1 Các biến số ghi nhận đặc điểm bệnh nhân và điều trị ban đầu

Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi, giới: Ghi theo bệnh án

Giai đoạn TNM: Đánh giá giai đoạn theo AJCC 7th

Chỉ số toàn trạng trước điều trị: Hồi cứu từ bệnh án, đánh giá theo chỉ số PS

Kĩ thuật xạ trị: Kĩ thuật đã chỉ định cho người bệnh (IMRT hoặc không IMRT)

Thực hiện số chu kì hóa trị khi hóa xạ đồng thời/hóa trị hỗ trợ: Theo bệnh án

Biến cố bất lợi khi điều trị: ghi nhận mức độ lớn nhất trong số các lần đánh giá theo CTCAE 4.03¹³⁰ (in xem phần phụ lục). Bao gồm:

Trên lâm sàng:

Mệt mỏi

Nôn – buồn nôn

Viêm da bức xạ (biến cố bất lợi trên da diện tia)

Viêm niêm mạc (họng, miệng)

Trên hệ tạo huyết:

Bạch cầu

Bạch cầu trung tính

Hemoglobin

Tiểu cầu

Trên chức năng gan, thận:

Ure

Creatinin

GOT

GPT

Đáp ứng tại thời điểm kết thúc hóa xạ đồng thời/Kết thúc điều trị: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng (RECIST 2000) ¹³¹

2.3.3.2. Nhóm biến số và chỉ số cho mục tiêu 1

Để đánh giá sống thêm và các biến cố bất lợi mạn tính: trước tiên, cần xác định trên từng ca bệnh các thông tin để tính thời gian sống thêm, diễn biến bệnh kể từ khi điều trị đến thời gian theo dõi cuối, biến cố bất lợi mạn tính mà người bệnh gặp phải. Cụ thể là:

Ngày chẩn đoán: Ngày nhập viện trong bệnh án.

Ngày có đáp ứng hoàn toàn: Ngày đầu tiên ghi nhận có đáp ứng hoàn toàn.

Ngày theo dõi cuối: Ngày theo dõi cuối cùng nếu bệnh nhân còn sống hoặc ngày chết.

Tình trạng bệnh nhân ở thời điểm theo dõi cuối: Tình trạng bệnh nhân sống/chết.

Nguyên nhân tử vong: Ghi nhận một nguyên nhân chính gây tử vong (Do ung thư đã điều trị, do ung thư thứ hai, do biến chứng của điều trị, không liên quan đến ung thư, suy mòn dần, không rõ nguyên nhân)

Diễn biến bệnh đến thời điểm theo dõi cuối: Tình trạng bệnh nhân từ sau điều trị đến thời điểm theo dõi cuối (là một trong số các trạng thái: Ổn định, tái phát tại chỗ/tại vùng, di căn xa, ung thư thứ hai, tiến triển tại chỗ/tại vùng) và phương pháp xác định.

Tình trạng tái phát tại chỗ/tại vùng: Ghi nhận có/không tái phát tại chỗ/tại vùng cổ và nếu có, xác định ngày ghi nhận đầu tiên.

Tình trạng di căn xa: Có/không di căn xa tính đến thời điểm theo dõi cuối và nếu có, xác định ngày ghi nhận đầu tiên, phương pháp đánh giá

Vị trí di căn xa: Ghi nhận vị trí di căn xa (nếu có, xác định ngày ghi nhận đầu tiên), phương pháp đánh giá.

Ung thư thứ hai: Ghi nhận tình trạng có/không ung thư thứ hai; loại ung thư thứ hai và thời điểm ghi nhận đầu tiên, phương pháp đánh giá.

Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) được tính từ khi được chẩn đoán đến thời điểm tử vong hoặc thời điểm theo dõi cuối¹³².

Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi bệnh đáp ứng hoàn toàn sau hóa xạ đồng thời đến thời điểm ghi nhận đầu tiên có tái phát tại chỗ tại vùng/di căn xa/tử vong do các nguyên nhân khác hoặc thời điểm theo dõi cuối (nếu bệnh ổn định)^{58, 132}.

Biến cố bất lợi mạn tính: Ảnh hưởng muộn do xạ trị (tất cả các hiệu ứng được thấy sau 90 ngày kể từ khi bắt đầu xạ trị) và đánh giá theo CTCAE 4.03^{130, 133}.

Tính mức độ cao nhất trong các lần ghi nhận. Bao gồm:

Khô miệng

Mệt mỏi

Đau

Giảm thính lực

Ù tai

Da-mô dưới da

Nuốt khó

Sâu răng

Tổn thương thần kinh ngoại biên

Khít hàm

Viêm tủy cổ

Hoại tử xương hàm

2.3.3.3. Nhóm biến số và chỉ số cho mục tiêu 2

Để đánh giá chất lượng cuộc sống và ảnh hưởng của biến cố bất lợi mạn tính trên nhóm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên: tại thời điểm đầu tiên ghi nhận có thời gian sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên, đối tượng được đánh giá biến cố bất lợi mạn tính, chất lượng cuộc sống theo hai bộ câu hỏi và tính hệ số ảnh hưởng của điểm trung bình từng biến cố bất lợi mạn tính so với điểm trung bình chất lượng cuộc sống ở độ 0. Chi tiết được mô tả dưới đây:

a, Định nghĩa về các biến số, chỉ số

Bộ 30 câu hỏi cốt lõi về chất lượng cuộc sống (QLQ-C30 3.0), để tính các điểm (trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất) về:

Chất lượng cuộc sống tổng thể

Các chức năng

Chức năng thể chất

Chức năng vai trò

Chức năng cảm xúc

Chức năng nhận thức

Chức năng xã hội

Các triệu chứng

Mệt mỏi

Buồn nôn và nôn

Đau

Khó thở

Mất ngủ

Mất ngon miệng

Táo bón

Tiêu chảy

Vấn đề tài chính

Bộ 30 câu hỏi về chất lượng cuộc sống chuyên biệt trong ung thư đầu cổ (EORTC QLQ-H & N 35), nhằm tính các điểm (trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất) các mục:

Đau

Nuốt

Vấn đề giác quan

Vấn đề nói

Vấn đề với ăn uống xã hội

Vấn đề với giao tiếp xã hội

Giảm tình dục

Răng

Mở miệng

Khô miệng

Nước bọt dính

Ho

Cảm thấy bị bệnh

Giảm đau

Dinh dưỡng bổ sung

Xông ăn

Sụt cân

Tăng cân

Tính hệ số ảnh hưởng Cohen D.

Tính các điểm trung bình và độ lệch của các biến chất lượng cuộc sống ở từng độ biến cố bất lợi mạn tính tại cùng thời điểm đánh giá:

Khô miệng

Mệt mỏi

Đau

Giảm thính lực

Ù tai

Da-mô dưới da

Nuốt khó

Sâu răng

Tổn thương thần kinh ngoại biên

Sau đó, tính hệ số ảnh hưởng Cohen D theo công thức (được trình bày ở mục 2.4): Đo sự khác nhau giữa điểm trung bình của các biến chất lượng cuộc sống với các mức độ độc tính so với độ 0.

b. Cách tính điểm chất lượng cuộc sống

Nguyên tắc chung về điểm số

Bộ câu hỏi cốt lõi chất lượng cuộc sống (QLQ-C30) gồm cả các mục đo lường đa yếu tố và đơn yếu tố¹³⁴. Nó gồm năm thang điểm về chức năng, ba thang điểm triệu chứng, một thang điểm về tình trạng sức khỏe chung / QoL tổng thể và sáu mục đo lường đơn yếu tố. Mỗi thang điểm về đa yếu tố gồm một tập hợp các mục khác nhau - không có mục nào bị trùng lặp.

Tổng điểm tất cả các câu trả lời sẽ có giá trị từ 0 đến 100 điểm¹³⁵. Điểm càng cao thì càng thể hiện mức độ đáp ứng càng cao. Do đó, điểm chức năng càng cao thì thể hiện mức hoạt động cao/khỏe. Điểm tình trạng sức khỏe toàn cầu/chất lượng cuộc sống cao chứng tỏ chất lượng cuộc sống cao. Tuy nhiên, điểm số cao về thang điểm/mục triệu chứng thể hiện mức độ cao về triệu chứng/vấn đề.

Nguyên tắc tính điểm như nhau trong mọi trường hợp:

Ước tính trung bình của những mục đóng góp vào thang điểm gọi là điểm nguyên (nguồn - raw score).

Sử dụng cách biến đổi tuyến tính để chuẩn hóa các điểm nguyên (nguồn), sẽ có tổng điểm nằm trong khoảng từ 0 đến 100; Điểm cao thì chức năng cao hơn ("tốt hơn"), hoặc triệu chứng khó chịu hơn ("tồi tệ")

Bảng 2.1: Điểm cốt lõi chất lượng cuộc sống (QLQ-C30 3.0)

	Thang điểm	Số câu hỏi	Mức chênh *	Số thứ tự của câu hỏi	Đo chức năng
Tình trạng sức khỏe tổng thể/QoL					
Chất lượng cuộc sống tổng thể	QL2	2	6	29, 30	
Thang điểm chức năng					
Chức năng thể chất	PF2	5	3	1-5	F
Chức năng vai trò	RF2	2	3	6, 7	F
Chức năng cảm xúc	EF	4	3	21-24	F
Chức năng nhận thức	CF	2	3	20, 25	F
Chức năng xã hội	SF	2	3	26, 27	F
Thang điểm/mục triệu chứng					
Mệt mỏi	FA	3	3	10, 12, 18	
Buồn nôn và nôn	NV	2	3	14, 15	
Đau	PA	2	3	9, 19	
Khó thở	DY	1	3	8	
Mất ngủ	SL	1	3	11	
Mất ngon miệng	AP	1	3	13	
Táo bón	CO	1	3	16	
Tiêu chảy	DI	1	3	17	
Vấn đề tài chính	FI	1	3	28	

* *Mức chênh lớn nhất và nhỏ nhất (Item range)* là sự khác biệt giữa mức đáp ứng có thể của cá nhân ở mức tối đa và tối thiểu; hầu hết các mục có giá trị từ 1-4, cho *mức chênh lớn nhất và nhỏ nhất (range) = 3*.

Bảng 2.2: Điểm cho bảng câu hỏi EORTC QLQ-H & N 35

Tên thang điểm	Thang điểm	Số câu hỏi	Mức chênh *	Số thứ tự của câu hỏi
Thang điểm triệu chứng / mục				
Đau	HNPA	4	3	1 - 4
Nuốt	HNSW	4	3	5 - 8
Vấn đề giác quan	HNSE	2	3	13,14
Vấn đề nói	HNSP	3	3	16,23,24
Vấn đề với ăn uống xã hội	HNSO	4	3	19 - 22
Vấn đề với giao tiếp xã hội	HNSC	5	3	18,25 - 28
Giảm tình dục	HNSX	2	3	29,30
Răng	HNTE	1	3	9
Mở miệng	HNOM	1	3	10
Khô miệng	HNDR	1	3	11
Nước bọt dính	HNSS	1	3	12
Ho	HNCO	1	3	15
Cảm thấy bị bệnh	HNFI	1	3	17
Giảm đau	HNPk	1	1	31
Dinh dưỡng bổ sung	HNNU	1	1	32
Xông ăn	HNFE	1	1	33
Sụt cân	HNWL	1	1	34
Tăng cân	HNWG	1	1	35

* *Mức chênh lớn nhất và nhỏ nhất (Item range)* là sự khác biệt giữa mức đáp ứng có thể của cá nhân ở mức tối đa và tối thiểu; hầu hết các mục có giá trị từ 1-4, cho *mức chênh lớn nhất và nhỏ nhất (range) = 3*.

Đối với từng thang triệu chứng, từng thang chức năng và thang tình trạng sức khỏe tổng thể, các điểm nguyên (*RawScore*, *RS*), là trung bình của mục trong nó:

$$\text{Điểm nguyên (RawScore)} = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$$

Sau đó, thang điểm **chức năng**:

$$\text{Điểm} = \left[1 - \frac{RS - 1}{\text{mức chênh giữa lớn nhất và nhỏ nhất}} \right] \times 100$$

và thang điểm/mục triệu chứng và **tình trạng sức khỏe tổng thể / QoL**:

$$\text{Điểm} = \frac{RS - 1}{\text{mức chênh giữa lớn nhất và nhỏ nhất}} \times 100$$

Ví dụ:

Chức năng cảm xúc (Emotional functioning-EF)

$$\text{Điểm nguyên (RawScore)} = \frac{Q21 + Q22 + Q23 + Q24}{4}$$

$$\text{Điểm chức năng cảm xúc (EF Score)} = \left[1 - \frac{\text{Điểm nguyên} - 1}{3} \right] \times 100$$

c. *Dữ liệu trống/Thiếu mục (missing items)*

Đôi khi bệnh nhân không trả lời được một số câu hỏi trong thang QLQ C30¹³⁴. Khi đó, áp dụng theo nhiều công cụ QoL đã sử dụng: Nếu ít nhất một nửa số mục trong thang điểm đã được trả lời, giả sử rằng các mục bị thiếu có giá trị bằng giá trị trung bình của những mục hiện có cho người trả lời đó. Do vậy, các phương trình trên cho thang đo nhiều mục có thể được sử dụng bất cứ khi nào hoàn thành ít nhất một nửa số mục.

Ví dụ: Tính điểm chức năng cảm xúc (EF Score) trong trường hợp Q23 bị thiếu dữ liệu (3 mục câu hỏi khác có đủ thông tin):

$$\text{Điểm nguyên (RawScore)} = \frac{(Q21 + Q22 + Q24)}{3}$$

$$\text{Điểm chức năng cảm xúc} = \left(1 - \frac{\text{Điểm nguyên (RawScore)} - 1}{3} \right) \times 100$$

Điểm năng hoạt động (Role functioning - RF) và chức năng nhận thức (Cognitive function - CF), mỗi chức năng chứa 2 mục và do đó, các thang đo này

có thể được ước tính bất cứ khi nào có một trong các mục cấu thành của chúng. Chức năng thể chất bao gồm 5 mục và do đó cần phải hoàn thành ít nhất 3 mục. Các mục đơn lẻ (chỉ có 1 câu hỏi mỗi mục) sẽ không thể sử dụng phương pháp này. Tóm tắt:

- Đã có ít nhất một nửa số câu trong thang điểm được trả lời chưa?
- Nếu **CÓ**, hãy sử dụng tất cả các mục đã hoàn thành và áp dụng các phương trình tiêu chuẩn ở các trang trước để tính điểm theo thang điểm; bỏ qua bất kỳ mục nào có giá trị bị thiếu khi thực hiện tính toán.
- Nếu **KHÔNG**, đặt giá trị thành dữ liệu trống (missing).
- Đối với các mục có 1 câu hỏi, đặt giá trị thành dữ liệu trống (missing).

2.3.4. Công cụ thu thập thông tin

Các trang thiết bị phục vụ chẩn đoán và điều trị sẵn có tại bệnh viện K

Mẫu bệnh án nghiên cứu (xin xem phần phụ lục)

Bệnh án nghiên cứu khi điều trị ban đầu

Bệnh án theo dõi

Đánh giá về chất lượng sống

Bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-H&N35

2.3.5. Quy trình thu thập thông tin

2.3.5.1. Thu thập dữ liệu từ bệnh án điều trị ban đầu

Người thực hiện

Nhóm nghiên cứu

Nguồn thông tin

Từ bệnh án khi điều trị

Công cụ sử dụng

Bệnh án nghiên cứu khi điều trị

Nội dung thu thập

Ngày vào viện, ra viện

Tuổi, giới

Giai đoạn TNM

PS trước điều trị

Kỹ thuật xạ trị (2D hay 3D hoặc IMRT)

Số chu kỳ hóa trị

Pha hóa xạ đồng thời

Pha hóa trị bổ trợ

Biến cố bất lợi

Pha hóa xạ đồng thời

Pha hóa trị bổ trợ

Đáp ứng với điều trị

Kết thúc hóa xạ đồng thời

Kết thúc điều trị

2.3.5.2. Thu thập dữ liệu định kỳ mỗi 4-6 tháng/lần sau điều trị

Người thực hiện

Nhóm nghiên cứu

Nguồn thông tin

Từ dữ liệu đánh giá đối tượng nghiên cứu 4-6 tháng/lần, ghi nhận

Kết quả hỏi bệnh sử và thăm khám lâm sàng toàn diện

Nội soi tai mũi họng

Kiểm tra công thức máu và chức năng gan thận

Siêu âm cổ, ổ bụng

Xquang phổi

CT/MRI đầu cổ khi có chỉ định

Tế bào học và mô bệnh học khi có nghi ngờ tái phát/ung thư thứ hai

Các thăm khám cận lâm sàng khác khi có chỉ định

Công cụ sử dụng

Bệnh án theo dõi và các trang thiết bị phục vụ chẩn đoán và điều trị sẵn có tại bệnh viện K

Nội dung thu thập

Đối tượng nghiên cứu còn sống

Ngày đánh giá

Tình trạng sức khỏe chung

Tình trạng bệnh: Ổn định hay tái phát tại chỗ, tại vùng/di căn xa/ung thư thứ hai

Bằng chứng về tái phát tại chỗ, tại vùng và phương pháp xác định

Bằng chứng về di căn xa, vị trí di căn và phương pháp xác định

Vị trí ung thư thứ hai và phương pháp xác định

Thời điểm ghi nhận đầu tiên về tái phát tại chỗ tại vùng/di căn/ung thư thứ hai

Biến cố bất lợi mạn tính

Đối tượng nghiên cứu đã tử vong

Ghi nhận qua người nhà và/hoặc y tế, quản lí hộ tịch địa phương

Ngày tử vong

Diễn biến bệnh (từ lần theo dõi gần nhất đến lúc tử vong)

Nguyên nhân tử vong

2.3.5.3. Thu thập dữ liệu trên đối tượng lần đầu tiên có ghi nhận sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên

Người thực hiện

Nhóm nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu

Nguồn thông tin

Trên những người lần đầu tiên ghi nhận có sống thêm 5 năm không bệnh

Công cụ thu thập

Bệnh án theo dõi và các trang thiết bị phục vụ chẩn đoán và điều trị sẵn có tại bệnh viện K

Bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-H&N35

Nội dung thu thập

Sau khi được đối tượng nghiên cứu đồng ý

Nhóm nghiên cứu: Ghi nhận tình trạng bệnh hiện tại, biến cố bất lợi mạn tính

Đối tượng nghiên cứu: Tự trả lời hai bộ câu hỏi: EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-H&N35

2.4. Phân tích số liệu

2.4.1. Phần mềm và thuật toán

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 21.0 và Microsoft Office (Excel) 2019.

Các đường cong sống thêm được ước lượng bằng phương pháp Kaplan-Meier.

Kiểm định log-rank (log-rank test) được dùng để ước tính sự khác biệt thống kê giữa hai đường cong sống thêm.

Sự khác nhau giữa các điểm trung bình của các biến chất lượng cuộc sống (độ 0- độ 4) được sử dụng phân tích khác biệt trung bình One-Way ANOVA

Sự khác nhau giữa điểm trung bình của các biến chất lượng cuộc sống ở từng mức độ độc tính (độ 1-4) so với độ 0 được khảo sát qua mức độ ảnh hưởng, đo bằng hệ số Cohen D (the Cohen's D coefficient)¹³⁶.

2.4.1. Sử dụng SPSS để tính điểm QLQ-C30

Các câu lệnh SPSS (SPSS dành cho Windows, bản phát hành 7.5) để tính điểm cho thang điểm đánh giá chức năng cảm xúc EF có thể được viết như sau¹³⁴:

XNUM được dùng để đếm số lượng các mục không bị thiếu (non-missing items), ít nhất phải bằng một nửa tổng số mục NITEMS trong thang điểm. Lệnh này tính toán giá trị trung bình của các giá trị đã loại bỏ các giá trị để trống (missing) và chuyển đổi giá trị trung bình này thành giá trị trong phạm vi từ 0 đến 100 với điều kiện là bệnh nhân đã hoàn thành ít nhất một nửa các mục cần thiết.

Đối với đánh giá chức năng cảm xúc (emotional functions), có 4 mục, mỗi mục có phạm vi giá trị là 3:

COMPUTE NITEMS = 4.

COMPUTE XMEAN = MEAN (Q21,Q22,Q23,Q24).

COMPUTE XNUM = NVALID (Q21,Q22,Q23,Q24).

IF (XNUM GE NITEMS / 2)

$$EF = (1 - (XMEAN-1)/3) * 100.$$

Đối với chứng khó thở, dyspnoea (DY), một triệu chứng bao gồm một mục duy nhất có phạm vi giá trị là 3:

$$COMPUTE DY = ((Q8-1)/3) * 100.$$

2.4.3. Tính hệ số Cohen D (the Cohen's D coefficient)

Sự khác nhau giữa điểm trung bình của các biến chất lượng cuộc sống ở từng mức độ độc tính (độ 1-4) so với độ 0 được khảo sát qua mức độ ảnh hưởng, đo bằng hệ số Cohen D (the Cohen's D coefficient)¹³⁶.

$$Cohen's\ d = \frac{|M_1 - M_2|}{SD_{pool}}$$

Trong đó: M_1, M_2 lần lượt là trung bình của hai nhóm.

SD_{pooled} độ lệch chuẩn (SD) của hai nhóm.

Giá trị của hệ số này ở mức nhỏ khi $d = 0,2$; trung bình khi $d = 0,5$; và lớn khi $d = 0,8$.

Công thức tính độ lệch chuẩn gộp của hai nhóm (Pooled Standard Deviation)

$$Pooled\ SD = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times SD_1^2 + (n_2 - 1) \times SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

Hàm trong Excel

$$Pooled\ SD = SQRT(((n_1-1)*SD_1^2+(n_2-1)*SD_2^2)/(n_1+n_2-2))$$

$$Cohen's\ d = ABS(M_1-M_2)/ Pooled\ SD$$

Trong đó:

M_1 : Trung bình của nhóm 1

M_2 : Trung bình của nhóm 2

SD_1 : Độ lệch chuẩn của nhóm 1

SD_2 : Độ lệch chuẩn của nhóm 2

n_1 : Cỡ mẫu tương ứng của nhóm 1

n_2 : Cỡ mẫu tương ứng của nhóm 2

2.5. Không chế sai số

Nguyên tắc chung:

Hạn chế sai số ngẫu nhiên: Tính toán cỡ mẫu phù hợp nhất với nguồn lực cho phép, sử dụng các phương pháp đo lường được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu trước đó.

Khắc phục sai số hệ thống: Không có xung đột lợi ích giữa nhóm nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu.

Không chế sai số nhiều: Hạn chế tối đa các yếu tố gây nhiễu, các phép phân tích đã được sử dụng trong nhiều nghiên cứu chuyên sâu tương tự.

Cụ thể là:

Thu thập số liệu nghiên cứu từ được thực hiện bởi các bác sĩ chuyên khoa đã có chứng chỉ hành nghề của Bộ Y tế và kinh nghiệm làm việc từ 5 năm trở lên.

Đối tượng nghiên cứu được hướng dẫn thăm khám định kỳ tại bệnh viện K
Đánh giá biến cố bất lợi theo theo CTCAE 4.03¹³⁰

Đối tượng nghiên cứu được giải đáp mọi thắc mắc trước khi nhận bộ công cụ chất lượng cuộc sống và trong thời gian trả lời.

Trong thời gian trả lời, đối tượng nghiên cứu được hoàn toàn riêng tư.

Trong quá trình nhập số liệu, bộ số liệu sẽ được nhập lại 10% nhằm hạn chế sai sót ở khâu này.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu theo đúng các nguyên tắc, quy định và hướng dẫn quốc gia về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bộ Y tế (năm 2013) cũng như nội quy của trường đại học Y Hà Nội. Cụ thể là:

Thực hiện nghiên cứu một cách khoa học và chính xác: Nghiên cứu được thiết kế, thực hiện hợp lý, khách quan, minh bạch và có thể kiểm chứng. Đề cương nghiên cứu đã được cấp **giấy chứng nhận chấp thuận của hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học**, số 123/HĐĐĐĐHYHN của hội đồng đạo đức, trường đại học Y Hà Nội. Kết quả nghiên cứu được công bố trung thực, đầy đủ và kịp thời.

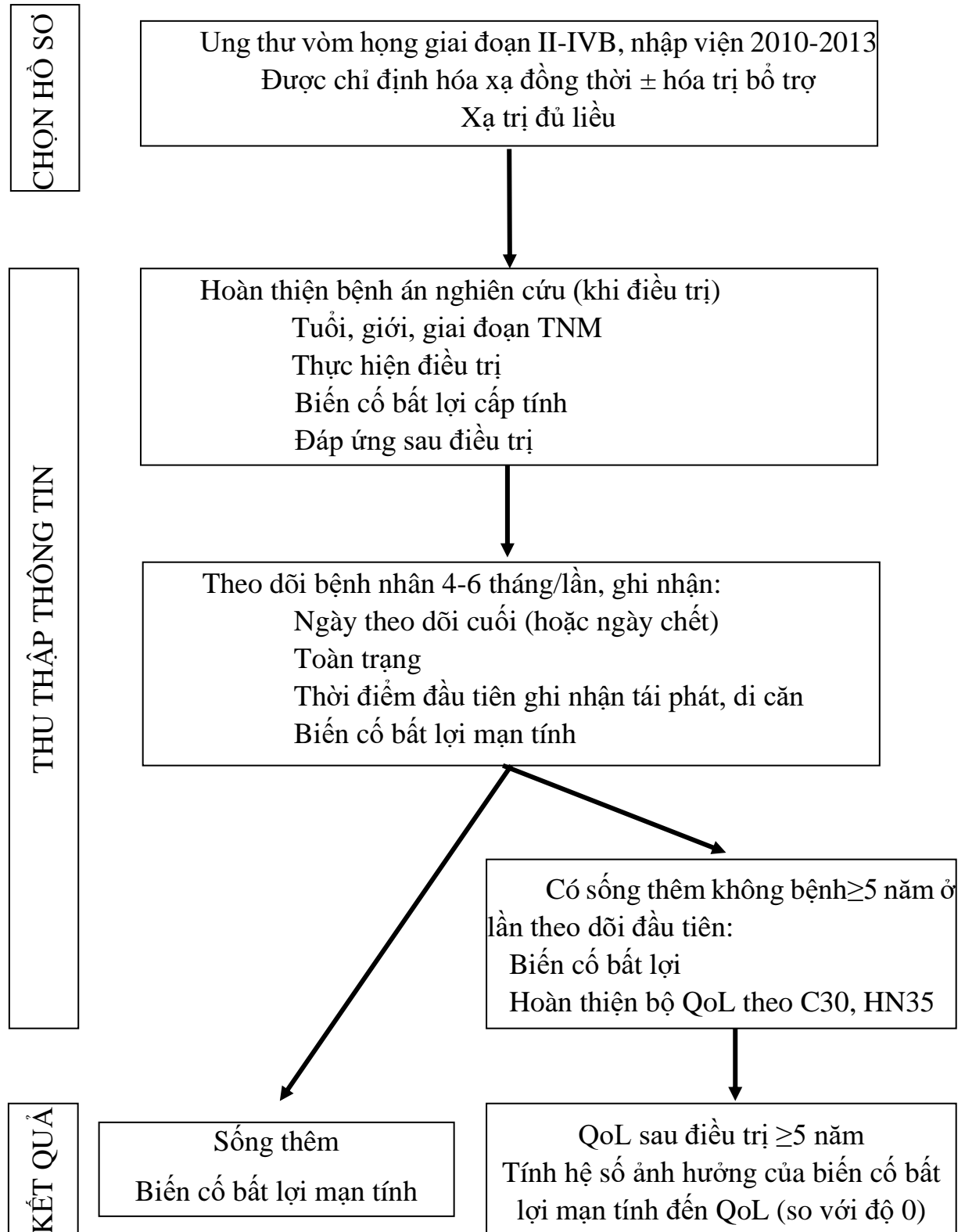
Tôn trọng nhân phẩm và quyền tự do của đối tượng nghiên cứu: Tất cả đối tượng nghiên cứu đều được thông tin rõ ràng về mục tiêu, phương pháp, lợi ích, rủi ro và quyền lợi của việc tham gia nghiên cứu. Sau đó, đồng ý/từ chối tham gia được xác nhận bằng văn bản. Đối tượng tham gia nghiên cứu có quyền tự do từ chối hoặc rút lui khỏi nghiên cứu.

Bảo vệ sự an toàn và lợi ích của đối tượng nghiên cứu: Mọi thông tin cá nhân và dữ liệu nghiên cứu của người tham gia nghiên cứu được mã hóa và bảo mật hoàn toàn. Đối tượng tham gia nghiên cứu được hưởng mọi lợi ích hợp pháp và công bằng từ nghiên cứu.

Đối tượng nghiên cứu được tôn trọng sự khác biệt về văn hóa và quan điểm sống: Không có sự phân biệt đối xử về tôn giáo, giới tính, tuổi tác, năng lực cá nhân, địa vị xã hội. Ngôn ngữ được sử dụng trong thang đo về chất lượng cuộc sống hoàn toàn bằng tiếng Việt, phù hợp với tất cả đối tượng nghiên cứu.

2.7. Sơ đồ nghiên cứu

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu



CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân và điều trị ban đầu

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n = 282	
		n	%
Tuổi	Trung bình ± độ lệch chuẩn	46,92±11,039	
	Nhỏ nhất	16	
	Lớn nhất	67	
Giới	Nam	204	72,3
	Nữ	78	27,7
T	1	72	25,5
	2	123	43,6
	3	32	11,3
	4	55	19,5
N	0	8	2,8
	1	132	46,8
	2	62	22,0
	3	80	28,4
Giai đoạn TNM	2	84	29,8
	3	73	25,9
	4	125	44,3
PS trước điều trị	0-2	282	100
Kỹ thuật xạ trị	Không IMRT	282	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 46,92.

Nam giới chiếm 72,3% (204/282 ca).

Giai đoạn II, III, IV lần lượt là 29,8% (84/282 ca); 25,9% (73/282 ca) và 44,3% (125/282 ca).

3.1.2. Thực hiện hóa trị

Bảng 3.2: Thực hiện hóa trị

	Tổng số ca: n=282			
	Hóa xạ đồng thời		Hóa trị bổ trợ	
	n	%	n	%
Không điều trị			228	80,9
1 chu kỳ	79	28,0	10	3,5
2 chu kỳ	97	34,4	6	2,1
3 chu kỳ	106	37,6	38	13,5

Nhận xét: Có 37,6% (106/282 ca) thực hiện đủ 3 chu kỳ khi hóa xạ đồng thời và 13,5% (38/282 ca) thực hiện đủ 3 chu kỳ khi hóa trị bổ trợ.

3.1.3. Ảnh hưởng đến toàn trạng (PS) và biến cố bất lợi cấp tính \geq độ 3**Bảng 3.3: Ảnh hưởng đến toàn trạng và biến cố bất lợi cấp tính \geq độ 3**

		Tổng số ca: n=282			
		Hóa xạ đồng thời		Hóa trị bổ trợ	
		n=282		n=54	
		n	%	n	%
	PS= 3-4	57	20,3	3	2,7
Lâm sàng	Mệt mỏi	97	34,4	3	5,6
	Nôn-buồn nôn	29	10,3	0	0
	Da	10	3,5		
	Niêm mạc	15	5,3	0	0
Hệ tạo huyết	Bạch cầu	13	4,6	6	11,2
	Bạch cầu trung tính	10	3,5	10	18,5
	Hemoglobin	0	0	1	1,9
	Tiểu cầu	1	0,4	1	1,9
	Ure	0	0	0	0

		Tổng số ca: n=282			
		Hóa xạ đồng thời		Hóa trị bổ trợ	
		n=282		n=54	
		n	%	n	%
Chức năng gan thận	Creatinin	0	0	0	0
	GOT	3	1,1	0	0
	GPT	4	1,5	0	0

Nhận xét: Ở pha hóa xạ đồng thời, biến cố bất lợi cấp tính \geq độ 3: trên da và niêm mạc lần lượt là 3,5% (10/282 ca) và 5,3% (15/282 ca); bạch cầu và bạch cầu trung tính lần lượt là 4,6% (13/282 ca) và 3,5% (10/282 ca).

Ở pha hóa trị bổ trợ, biến cố bất lợi cấp tính \geq độ 3 gặp nhiều nhất là giảm bạch cầu trung tính: 18,5% (10/54 ca).

3.1.4. Ghi nhận đáp ứng

Bảng 3.4: Ghi nhận đáp ứng

		Tổng số ca: n=282			
		Sau hóa xạ đồng thời		Tại thời điểm kết thúc điều trị	
		n	%	n	%
	Hoàn toàn	227	80,5	232	82,3
	Một phần	47	16,7	40	14,2
	Không đáp ứng	0	0	0	0
	Bệnh tiến triển	8	2,8	10	3,5
		3 ca M xương, 2 ca M vào phổi/trung thất, 2 ca M gan, 1 ca M gan, xương		Thêm 1 ca hạch cổ tiến triển sau 1 đợt hóa trị bổ trợ, 1 ca M xương sau hóa trị bổ trợ	

Nhận xét: Tính tại thời điểm kết thúc điều trị, có 3,5% (10/282 ca) bệnh tiếp tục tiến triển.

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 82,3% (232/282 ca).

3.2. Kết quả điều trị, biến cố bất lợi mạn tính và một số yếu tố tiên lượng

3.2.1. Ghi nhận về theo dõi sau điều trị, tái phát, di căn và ung thư thứ hai

3.2.1.1. Tóm tắt về theo dõi sau điều trị

Bảng 3.5. Tóm tắt về theo dõi sau điều trị

Đặc điểm	n	%	Ghi chú
<i>Tổng số BN cần theo dõi</i>	<i>n=282</i>		
Số BN theo dõi được	282	100	
Số BN mất thông tin	0	0	
<i>Tình trạng BN tại thời điểm theo dõi cuối *</i>			
Số BN còn sống	114	40,4	
Số BN đã tử vong	168	59,6	
<i>Thời gian theo dõi trên những BN còn sống</i>			
Trung bình ± độ lệch chuẩn	123 ± 12,7 tháng (min=96,4; max=150,2)		
<i>Nguyên nhân tử vong</i>			
Do ung thư đã điều trị	102	60,7	
Do ung thư thứ hai	2	1,2	1 BN UT đại tràng, 1 BN UT lưỡi
Do biến chứng của điều trị	10	6,0	1 BN tụt cả ba dòng sau điều trị 3 BN viêm tủy cổ 3 BN hoại tử xương hàm 3 BN hoại tử diện tia gây tử vong được ghi nhận độc tính độ 5 tại da và mô dưới da, trong đó có 1 BN sau xạ trị bệnh tái phát.
Không liên quan đến UT	22	13,1	Trong đó có 4 BN đột quỵ không rõ nguyên nhân, 1 BN do Covid được ghi nhận tại bệnh viện tỉnh, 7 BN do TBMMN**, 1

Đặc điểm	n	%	Ghi chú
			BN nhồi máu cơ tim, 1 BN bị hôn mê chưa rõ nguyên nhân
Suy mòn dần	29	17,3	
Không rõ nguyên nhân	3	1,8	
<i>Diễn biến bệnh đến thời điểm theo dõi cuối</i>			
Ổn định	173	61,3	
Tái phát tại chỗ/tại vùng	19	6,7	
Di căn xa	80	28,4	
Ung thư thứ hai	6	2,1	
Tiến triển tại chỗ, tại vùng	4	1,4	

* Thời điểm theo dõi cuối: ngày theo dõi cuối cùng nếu còn sống hoặc ngày tử vong. **TBMMN: tai biến mạch máu não

Nhận xét: Theo dõi được tất cả số ca nghiên cứu.

Tái phát tại chỗ, tại vùng chiếm 6,7% (19/282 ca).

Di căn xa chiếm 28,4% (80/282 ca).

Ung thư thứ hai chiếm 2,1% (6/282 ca).

Về nguyên nhân tử vong, có 60,7% (102/282 ca) tử vong do ung thư vòm họng; 6% (10/282 ca) do biến chứng của điều trị.

3.2.1.2. Chi tiết về tái phát và di căn

Bảng 3.6. Tình trạng tái phát, di căn xa của bệnh nhân

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ %
Tái phát tại chỗ/tại vùng	n=19	
Tại chỗ	10	52,6
Tại hạch	9	47,4
Di căn xa	n=79	
Não	14	17,7
Xương	16	20,3

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
	Phổi/lồng ngực	14	17,7
	Gan	15	19,0
	Nhiều vị trí	20	25,3

Nhận xét: Trong số các ca tái phát, tái phát tại chỗ chiếm 52,6% (10/19 ca); tái phát tại hạch vùng chiếm 47,4% (9/19 ca).

Trong số các ca di căn xa, di căn nhiều vị trí chiếm 25,3% (20/79 ca)

3.2.1.3. Ung thư thứ hai

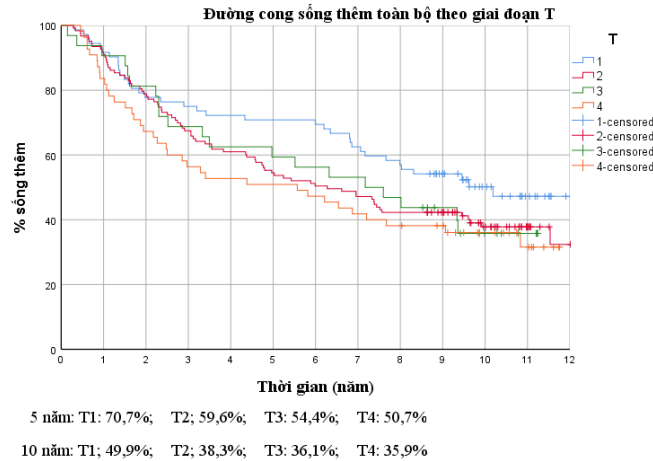
Bảng 3.7. Đặc điểm chi tiết về 6 ca có ung thư thứ hai

Số thứ tự	Tên ung thư thứ hai (xếp theo thời gian phát hiện)	Thời điểm phát hiện sau chẩn đoán ung thư thứ nhất			Tình trạng tại thời điểm theo dõi cuối
		< 5 năm	5-10 năm	≥10 năm	
1	Ung thư đại tràng	√			Tử vong
2	Ung thư khoang miệng		√		Tử vong
3	Ung thư giáp trạng		√		Còn sống
4	Ung thư giáp trạng		√		Còn sống
5	Ung thư đại tràng		√		Còn sống
6	Ung thư họng miệng			√	Còn sống

Nhận xét: Trong 6 bệnh nhân có ung thư thứ 2 thì có 4 bệnh nhân còn sống tại thời điểm theo dõi cuối, có 1 bệnh nhân phát hiện ung thư thứ hai sau ≥10 năm từ khi được chẩn đoán ung thư vòm họng.

3.2.2. Kết quả sống thêm toàn bộ

3.2.2.1. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn T

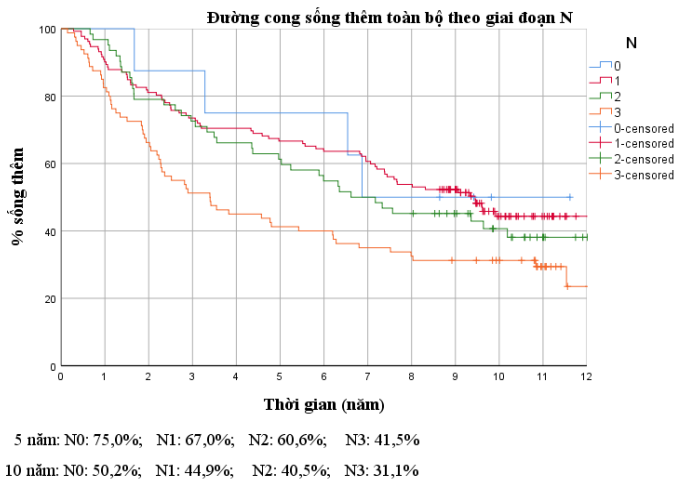


Biểu đồ 3.1: Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn T

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 5 năm cho giai đoạn T1, T2, T3, T4 lần lượt là 70,7%; 59,6%; 54,4% và 50,7%.

Sống thêm toàn bộ 10 năm cho giai đoạn T1, T2, T3, T4 lần lượt là 49,9%; 38,3%; 36,1% và 35,9%.

3.2.2.2. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn N

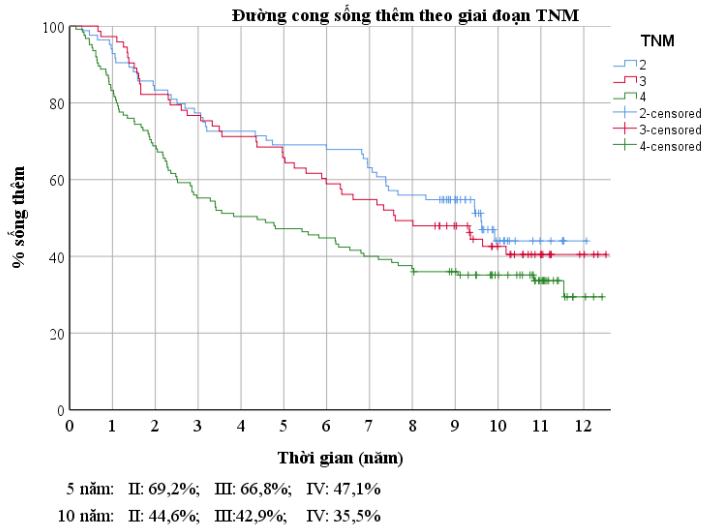


Biểu đồ 3.2: Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn N

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 5 năm cho giai đoạn N0, N1, N2, N3 lần lượt là 75,0%; 67,0%; 60,6% và 41,5%.

Sống thêm toàn bộ 10 năm cho giai đoạn N0, N1, N2, N3 lần lượt là 50,2%; 44,9%; 40,5% và 31,1%.

3.2.2.3. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn TNM

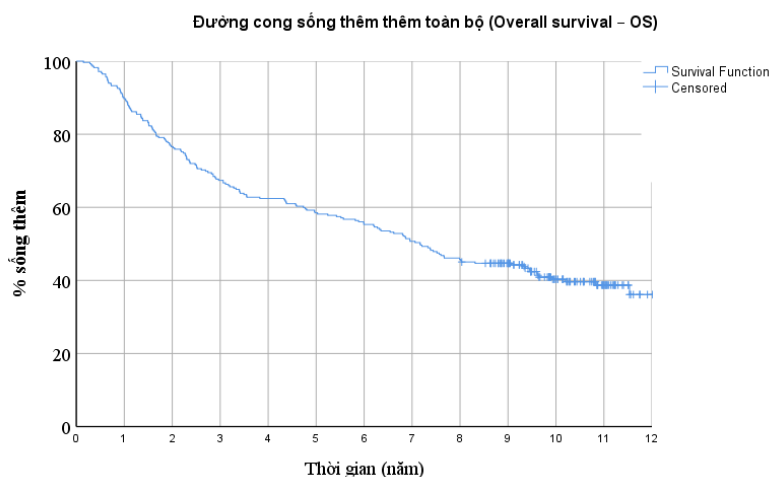


Biểu đồ 3.3: Đường cong sống thêm toàn bộ theo giai đoạn TNM

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 5 năm cho giai đoạn II, III, IV lần lượt là 69,2%; 66,8% và 47,1%.

Sống thêm toàn bộ 10 năm cho giai đoạn II, III, IV lần lượt là 44,6%; 42,9% và 35,5%.

3.2.2.4. Sống thêm toàn bộ của toàn bộ đối tượng nghiên cứu



Sống thêm toàn bộ trung bình: 86,1 ± 3,5 tháng

5 năm: 58,6% 10 năm 40,3%

Biểu đồ 3.4: Đường cong sống thêm toàn bộ ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 5 năm và 10 năm lần lượt là 58,6% và 40,3%.

Sống thêm toàn bộ trung bình đạt 86,1 tháng.

3.2.3. Biến cố bất lợi mạn tính sau điều trị

3.2.3.1. Tính chung trên tổng số ca nghiên cứu

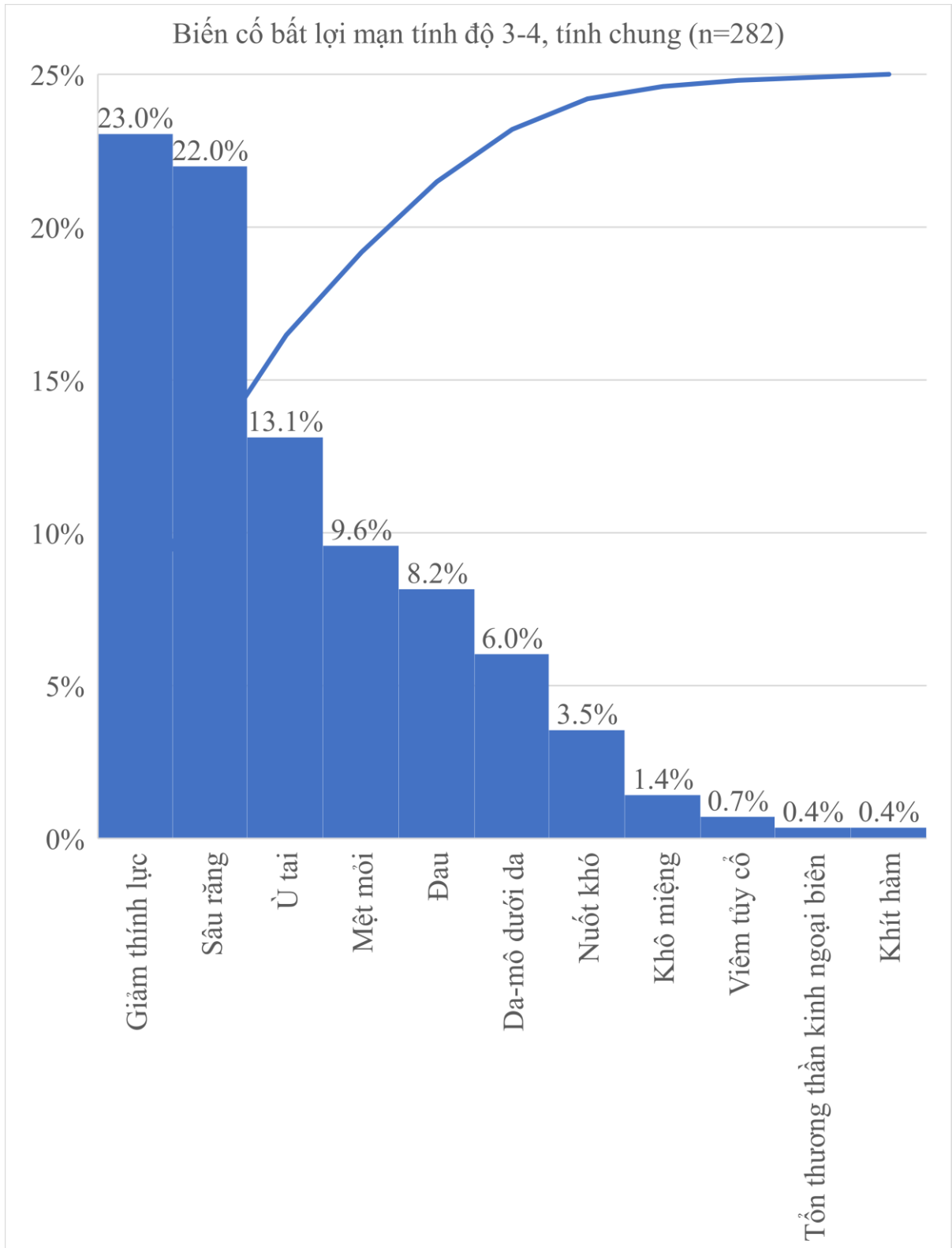
Bảng 3.8. Biến cố bất lợi mạn tính, trên tổng số ca nghiên cứu (n=282)

Biến cố bất lợi	Độ 0-1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5	Không đánh giá được/ không biết
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Khô miệng	41 (14,5)	227 (80,5)	4 (1,4)			10 (3,5)
Mệt mỏi	191 (67,7)	38 (13,5)	27 (9,6)			26 (9,2)
Đau	188 (66,7)	54 (19,1)	23 (8,2)			17 (6,0)
Giảm thính lực	131 (46,5)	73 (25,9)	44 (15,6)	21 (7,4)		13 (4,6)
Ù tai	159 (56,4)	73 (25,9)	37 (13,1)			13 (4,6)
Da-mô dưới da	202 (71,6)	47 (16,7)	17 (6,0)	0	3 (1,1)	13 (4,6)
Nuốt khó	141 (50,0)	119 (42,2)	10 (3,5)	0	0	12 (4,3)
Sâu răng	171 (60,6)	37 (13,1)	62 (22,0)			12 (4,3)
Tổn thương thần kinh ngoại biên	251 (89,0)	18 (6,4)	1 (0,4)	0	0	12 (4,3)
Khít hàm	279 (98,9)	2 (0,7)	1 (0,4)			0
Viêm tủy cổ	277 (98,2)	0	2 (0,7)	0	3 (1,1)	0
Hoại tử xương hàm	277 (98,2)	2 (0,7)	0	0	3 (1,1)	0
Những ô bôi đen: Không xếp loại về độ tương ứng trong bảng CTCAE 4.03						

Nhận xét: Có 9 ca tử vong do biến cố bất lợi mạn tính của xạ trị.

Sâu răng độ 3 chiếm 22% (62/282 ca).

Giảm thính lực độ 3 và độ 4 lần lượt là 15,6% (44/282 ca) và 7,4% 21/282 ca)



Biểu đồ 3.4: Biến cố bất lợi mạn tính độ 3-4, tính trên tổng số ca nghiên cứu, n=282

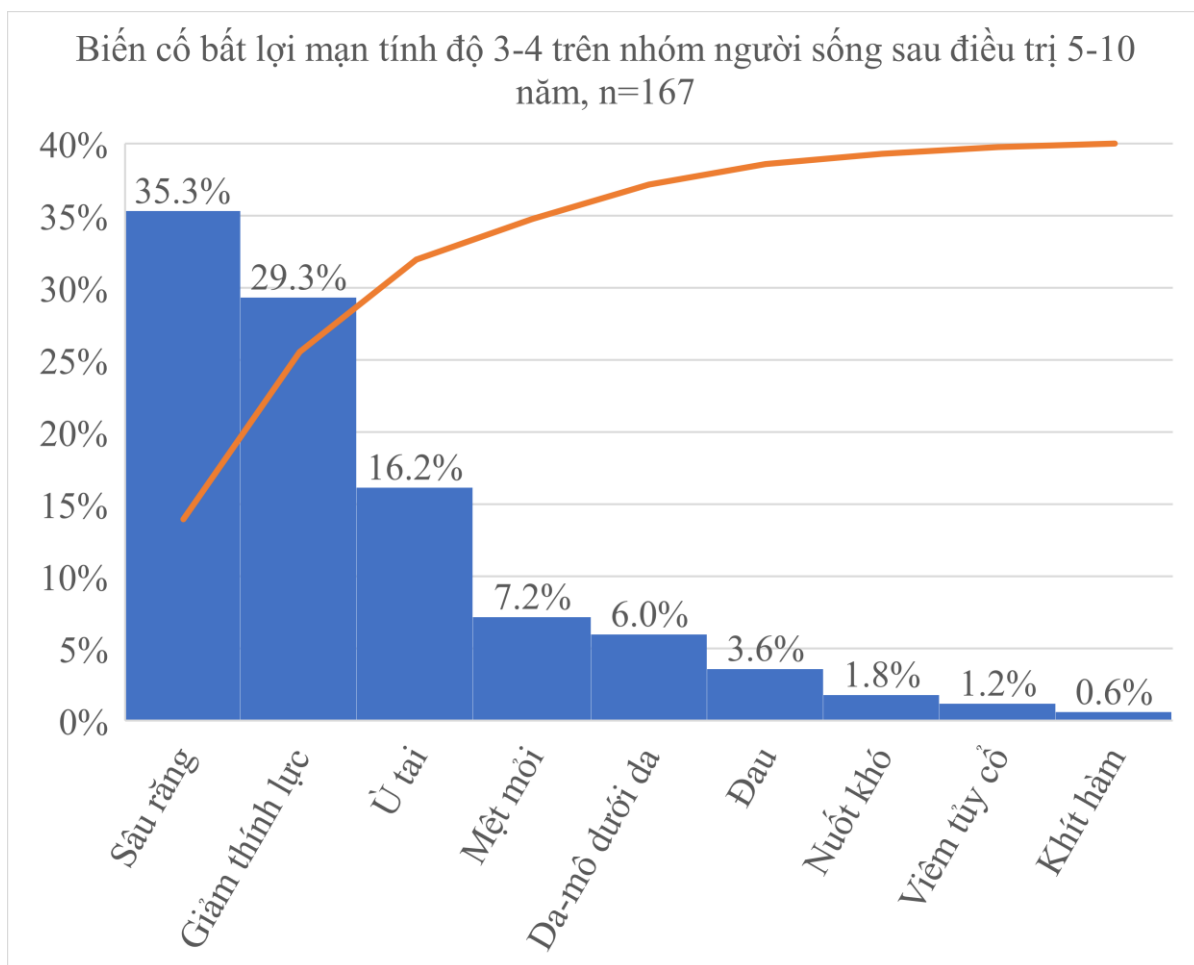
Nhận xét: Theo biểu đồ trên, tỷ lệ cộng dồn các độc tính mạn độ 3-4, kết quả cho thấy giảm thính lực là độc tính gặp nhiều nhất (23%), tiếp đến là sâu răng (22%).

3.2.3.2. Biến cố bất lợi mạn tính trên những người sống sau điều trị 5-10 năm

**Bảng 3.9. Biến cố bất lợi mạn tính trên số ca sống sau điều trị 5 – 10 năm
(n=167)**

Độc tính	Độ 0-1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Khô miệng	22 (13,2)	145 (86,8)	0		
Mệt mỏi	130 (77,8)	25 (15,0)	12 (7,2)		
Đau	125 (74,9)	36 (21,6)	6 (3,6)		
Giảm thính lực	73 (43,7)	45 (26,9)	33 (19,8)	16 (9,6)	
Ù tai	93 (55,7)	47 (28,1)	27 (16,2)		
Da-mô dưới da	125 (74,9)	31 (18,6)	10 (6,0)	0	1 (0,6)
Nuốt khó	87 (52,1)	77 (46,1)	3 (1,8)	0	0
Sâu răng	73 (43,7)	35 (21,0)	59 (35,3)		
Tổn thương thần kinh ngoại biên	150 (89,8)	17 (10,2)	0	0	0
Khít hàm	164 (98,2)	2 (1,2)	1 (0,6)		
Viêm tủy cổ	165 (98,8)	0	2 (1,2)	0	0
Hoại tử xương hàm	162 (97)	2 (1,2)	0	0	3 (1,8)
<p>Những ô bôi đen: Không xếp loại về độ tương ứng trong bảng CTCAE 4.03</p> <p><i>Ghi chú:</i> Trong 3 trường hợp ghi nhận nuốt khó độ 3 có 2 trường hợp đã phải mở thông dạ dày, một trường hợp nuốt khó phải nhập viện điều trị. Có 2 trường hợp viêm tủy cổ đều cần người phục vụ hoàn toàn trong sinh hoạt hàng ngày. 1 người hoại tử diện tia sau xạ trị tái phát được ghi nhận là biến cố da-mô dưới da độ 5.</p>					

Nhận xét: Trong nhóm bệnh nhân sống thêm 5-10 năm có 4 trường hợp có biến cố bất lợi độ 5 (tử vong), 16 trường hợp giảm thính lực độ 4. Trong số trường hợp có độc tính độ 3 thì có 2 người bị viêm tủy cổ cần người phục vụ hoàn toàn trong sinh hoạt hàng ngày.



Biểu đồ 3.5. Biến cố bất lợi mạn tính độ 3-4, tính trên số ca sống sau điều trị 5 – 10 năm (n=167)

Nhận xét: Sau điều trị 5-10 năm, biến cố bất lợi mạn tính độ 3-4 thường gặp nhất là sâu răng (35%), giảm thính lực (29%) và ù tai (16%).

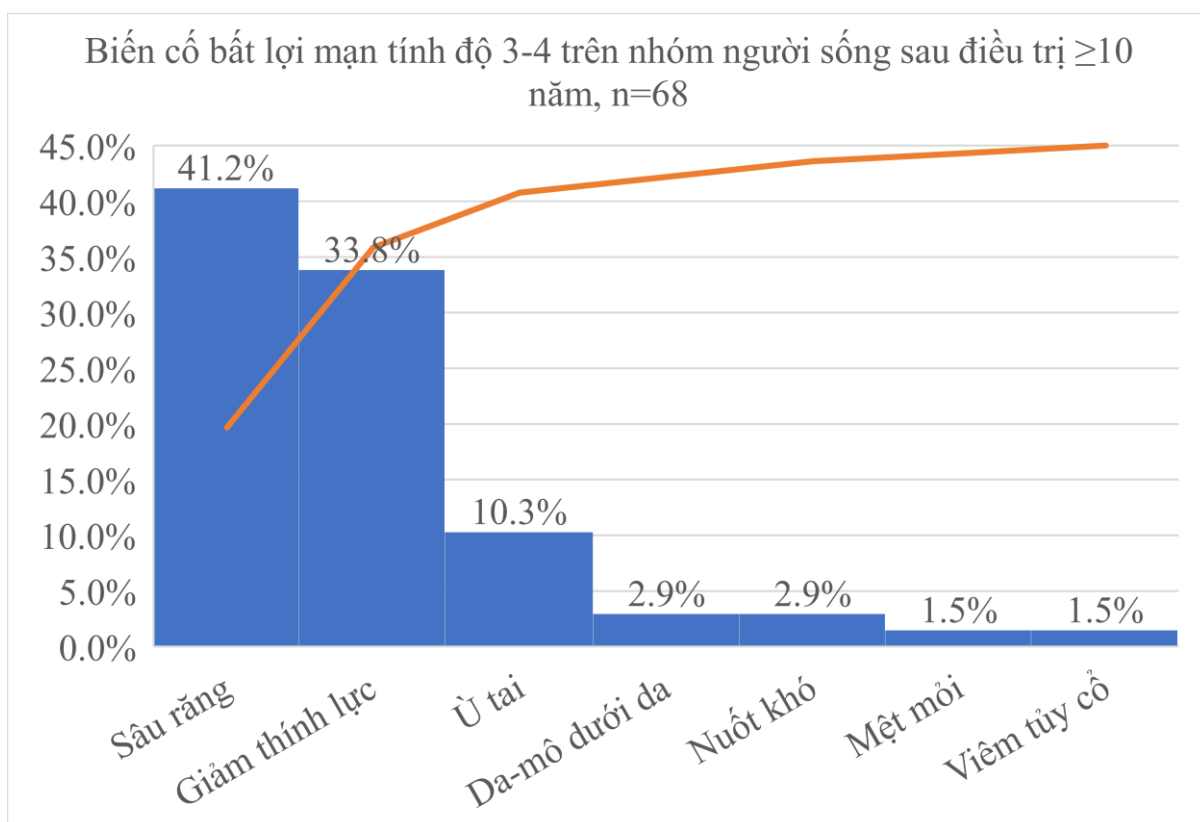
3.2.3.3 Biến cố bất lợi mạn tính trên những ca sống thêm ≥ 10 năm

Bảng 3.10. Biến cố bất lợi mạn tính trên số ca sống thêm ≥ 10 năm (n=68)

Độc tính	Độ 0-1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Khô miệng	10 (14,7)	58 (85,3)	0	
Mệt mỏi	56 (82,4)	11 (16,2)	1 (1,5)	
Đau	58 (85,3)	10 (14,7)	0	
Giảm thính lực	33 (48,5)	12 (17,6)	19 (27,9)	4 (5,9)
Ù tai	39 (57,4)	22 (32,4)	7 (10,3)	

Độc tính	Độ 0-1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Da-mô dưới da	51 (75,0)	15 (22,1)	2 (2,9)	0
Nuốt khó	43 (63,2)	23 (33,8)	2 (2,9)	0
Sâu răng	24 (35,3)	16 (23,5)	28 (41,2)	
Tổn thương thần kinh ngoại biên	58 (85,3)	10 (14,7)	0	0
Khít hàm	67 (98,5)	1 (1,5)	0	
Viêm tủy cổ	67 (98,5)	0	1 (1,5)	0
Hoại tử xương hàm	68 (100)	0	0	0
Những ô bôi đen: Không xếp loại về độ tương ứng trong bảng CTCAE 4.03				

Nhận xét: Trên những người sống thêm sau điều trị ≥ 10 năm có 41,2% trường hợp bị sâu răng độ 3. Một người bị viêm tủy cổ, cần người phục vụ hoàn toàn trong sinh hoạt hàng ngày.



Biểu đồ 3.6. Biến cố bất lợi mạn tính 3-4, tính trên số ca sống sau điều trị ≥ 10 năm (n=68)

Nhận xét: Độ tính mạn độ 3-4 đã ghi nhận được trên 68 trường hợp sống thêm ≥ 10 năm có tỷ lệ cao bị sâu răng (41%), giảm thính lực 33,8%.

3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ

Bảng 3.11. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ

Đặc điểm		Sống thêm toàn bộ trung bình (tháng)	p
Tuổi	≤ 50	101,5	<0,001
	> 50	65,5	
Giới	Nam	85,6	0,576
	Nữ	87,4	
Thực hiện hóa trị đồng thời	Đủ 3 ngày	99,3	0,01
	Không đủ	77,4	
Thực hiện hóa trị bổ trợ	Đủ 3 đợt	91,3	0,574
	Không đủ	84,9	

Nhận xét: Tuổi ≤ 50 ; Thực hiện đủ 3 ngày hóa trị khi hóa xạ đồng thời là những yếu tố tiên lượng đến giúp thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3. Mối liên quan giữa biến cố bất lợi mạn tính với chất lượng cuộc sống ở nhóm bệnh nhân sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên

3.3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu QoL

Bảng 3.12: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu nghiên cứu QoL

Đặc điểm		n = 109		
		n	%	
Tuổi khi bắt đầu điều trị	Trung bình \pm độ lệch chuẩn	44 \pm 10,9		
	Khoảng tuổi	16-65		
Giới	Nam	74	67,9	
	Nữ	35	32,1	
Giai đoạn TNM	2	39	35,8	
	3	29	26,6	
	4	41	37,6	
Thực hiện hóa trị	Hóa xạ đồng thời	1 chu kỳ	25	22,9
		2 chu kỳ	33	30,3
		3 chu kỳ	51	46,8
	Hóa trị bổ trợ	Không điều trị	88	80,7
		1 chu kỳ	3	2,8
		2 chu kỳ	3	2,8
		3 chu kỳ	15	13,8
Thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm khảo sát (năm)	Trung bình \pm độ lệch chuẩn	7 \pm 1,2		

Nhận xét: Tuổi trung bình khi điều trị là 44.

Nam giới chiếm 67,9%.

Giai đoạn II, III, IV lần lượt là 35,8%; 26,6% và 36,6%.

3.3.2. Điểm chất lượng cuộc sống

3.3.2.1. Kết quả thực hiện trả lời bộ câu hỏi

Bảng 3.13. Kết quả thực hiện trả lời bộ câu hỏi về chất lượng cuộc sống

Cỡ mẫu cần đạt	97		Ghi chú
Số người đủ tiêu chuẩn được gửi bộ câu hỏi	113	4 người từ chối 109 người đồng ý	Trong 109 bộ kết quả, không có câu trả lời nào bị để trống

Nhận xét: Kết quả đạt mục tiêu ban đầu, không có câu trả lời nào bị để trống.

3.3.2.2. Điểm chất lượng cuộc sống cốt lõi theo thang đo EORTC QLQ-C30

Bảng 3.14: Điểm chất lượng cuộc sống cốt lõi theo EORTC QLQ-C30

Mục		Trung bình	Độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất	Lớn nhất
QoL tổng thể		62,9	25,40	0	100
Điểm chức năng	Thể chất	83,7	18,02	0	100
	Vai trò	78,6	26,67	0	100
	Cảm xúc	75,4	23,24	0	100
	Nhận thức	78,1	21,97	0	100
	Xã hội	65,4	28,31	0	100
Điểm triệu chứng	Mệt mỏi	33,7	25,01	0	100
	Buồn nôn và nôn	6,4	14,49	0	83,3
	Đau	24,4	25,61	0	100
	Khó thở	33,9	27,19	0	100
	Mất ngủ	31,2	32,78	0	100
	Mất ngon miệng	37,6	33,36	0	100
	Táo bón	16,2	24,25	0	100
	Tiêu chảy	5,8	14,22	0	66,6
Vấn đề tài chính	33,9	27,19	0	100	

Nhận xét: Chất lượng cuộc sống tổng thể đạt trung bình 62,9 điểm

Về điểm trung bình các chức năng, chức năng thể chất: 83,7 điểm,

chức năng vai trò: 78,6 điểm; chức năng cảm xúc: 75,4 điểm; chức năng nhận thức: 78,1 điểm; chức năng xã hội: 65,4 điểm.

3.3.2.3. Điểm chất lượng cuộc sống chuyên biệt trong ung thư đầu cổ

Bảng 3.15: Điểm chất lượng cuộc sống chuyên biệt trong ung thư đầu cổ

	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Đau	23,9	25,42	0,0	100,0
Nuốt	32,2	23,70	0,0	91,6
Vấn đề giác quan	32,5	30,46	0,0	100,0
Vấn đề nói	26,5	26,94	0,0	100,0
Vấn đề với ăn uống xã hội	31,0	28,97	0,0	100,0
Vấn đề với giao tiếp xã hội	20,9	23,95	0,0	100,0
Giảm tình dục	34,8	30,72	0,0	100,0
Răng	58,7	33,92	0,0	100,0
Mở miệng	39,1	36,23	0,0	100,0
Khô miệng	63,9	33,38	0,0	100,0
Nước bọt dính	56,2	32,30	0,0	100,0
Ho	19,2	20,91	0,0	100,0
Cảm thấy bị bệnh	24,7	26,59	0,0	100,0
Giảm đau	20,2	40,32	0,0	100,0
Dinh dưỡng bổ sung	51,4	50,21	0,0	100,0
Xông ăn	0,9	9,58	0,0	100,0
Sụt cân	28,4	45,32	0,0	100,0
Tăng cân	23,9	42,82	0,0	100,0

Nhận xét: Trong số điểm trung bình về chất lượng cuộc sống trong ung thư đầu cổ, ba điểm cao nhất theo xếp theo thứ tự từ trên xuống lần lượt là khô miệng (63,9); răng (58,7) và nước bọt dính (56,2).

3.3.3. Mối liên quan giữa biến cố bất lợi mạn tính và chất lượng cuộc sống

3.3.3.1. Ảnh hưởng của khô miệng

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của khô miệng đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0	Độ 1			Độ 2			p
	n=12	n=7		n=90				
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
QoL tổng thể	74 ± 19,3	71 ± 16,6	0,16	T	61 ± 26,3	0,53	M	0,145
CN thể chất	91 ± 14,6	77 ± 34,6	0,59	M	83 ± 16,6	0,48	S	0,223
CN vai trò	97 ± 9,6	95 ± 12,6	0,18	T	75 ± 27,5	0,86	L	0,000
CN cảm xúc	83 ± 23,3	84 ± 12,2	0,06	T	74 ± 23,7	0,41	S	0,230
CN nhận thức	89 ± 13,0	90 ± 16,3	0,11	T	76 ± 22,7	0,60	M	0,044
CN xã hội	83 ± 23,6	67 ± 23,6	0,71	M	63 ± 28,6	0,73	M	0,063

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

CN: chức năng

Nhận xét: Khô miệng mạn tính độ 2 ảnh hưởng lớn đến điểm trung bình chức năng vai trò.

Bảng 3.17. Ảnh hưởng của khô miệng đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0 n=12	Độ 1 n=7		Độ 2 n=90			P	
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen		ES
Mệt mỏi	19 ± 19,7	24 ± 19,7	0,27	S	37 ± 25,3	0,73	M	0,034
Buồn nôn và nôn	4 ± 10,3	12 ± 24,9	0,46	S	6 ± 14,0	0,16	T	0,527
Đau	4 ± 14,4	12 ± 15,8	0,52	M	28 ± 25,9	0,96	L	0,001
Khó thở	25 ± 25,1	24 ± 16,2	0,05	T	36 ± 27,9	0,40	S	0,255
Mất ngủ	14 ± 22,3	19 ± 26,2	0,22	S	34 ± 33,7	0,63	M	0,074
Mất ngon miệng	25 ± 25,1	33 ± 27,2	0,27	S	40 ± 33,8	0,43	S	0,343
Táo bón	11 ± 21,7	10 ± 16,2	0,08	T	17 ± 25,1	0,25	S	0,531
Tiêu chảy	0	5 ± 12,6	0,64	M	7 ± 15,1	0,47	S	0,309
Vấn đề tài chính	25 ± 25,1	24 ± 16,2	0,05	T	36 ± 27,9	0,40	S	0,255

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

CN: chức năng

Nhận xét: Khô miệng mạn tính độ 2 ảnh hưởng lớn điểm đau trong thang đo chất lượng cuộc sống cốt lõi.

3.3.3.2. Ảnh hưởng của đau mạn tính

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của đau mạn tính đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0	Độ 1			Độ 2			p
	n=68	n=26			n=15			
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
QoL tổng thể	66 ± 24,8	62 ± 26,8	0,17	T	48 ± 21,4	0,75	M	0,042
CN Thể chất	85 ± 16,6	84 ± 20,3	0,09	T	76 ± 19,2	0,55	M	0,190
CN Vai trò	82 ± 25,4	81 ± 23,4	0,06	T	58 ± 29,5	0,94	L	0,004
CN Cảm xúc	80 ± 22,5	69 ± 21,9	0,53	M	64 ± 23,3	0,71	M	0,011
CN Nhận thức	82 ± 31,5	72 ± 23,1	0,45	S	69 ± 17,7	0,64	M	0,030
CN Xã hội	69 ± 28,5	63 ± 24,5	0,22	S	51 ± 30,5	0,63	M	0,070

Nhận xét: Đau mạn tính độ 2 ảnh hưởng lớn đến điểm trung bình về chức năng thể chất.

Bảng 3.19. Ảnh hưởng đau mạn tính đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0	Độ 1			Độ 2			p
	n=68	n=26			n=15			
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
Mệt mỏi	28 ± 23,5	37 ± 22,8	0,38	S	53 ± 26,4	1,01	L	0,002
Buồn nôn và nôn	4 ± 12,0	8 ± 11,7	0,29	S	14 ± 24,3	0,69	M	0,176
Đau	20 ± 25,8	30 ± 24,0	0,41	S	36 ± 23,4	0,62	M	0,042
Khó thở	28 ± 26,1	41 ± 27,2	0,49	S	49 ± 24,7	0,81	L	0,007
Mất ngủ	25 ± 31,1	35 ± 31,9	0,29	S	51 ± 35,3	0,80	L	0,018
Mất ngon miệng	32 ± 32,0	41 ± 27,2	0,27	S	56 ± 32,5	0,72	M	0,041
Táo bón	17 ± 26,7	19 ± 21,4	0,10	T	9 ± 15,2	0,31	S	0,412
Tiêu chảy	3 ± 9,5	9 ± 17,8	0,49	S	13 ± 21,1	0,84	L	0,076
Vấn đề tài chính	28 ± 26,1	41 ± 27,2	0,49	S	49 ± 24,7	0,81	L	0,007

Nhận xét: Đau mạn tính độ 2 ảnh hưởng lớn có ý nghĩa thống kê đến điểm trung bình QOL các triệu chứng mệt mỏi, khó thở, mất ngủ và vấn đề tài chính.

3.3.3.3. Ảnh hưởng của khó nuốt

Bảng 3.20. Ảnh hưởng của khó nuốt đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0	Độ 1			Độ 2			P
	n=24	n=45			n=40			
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
QoL tổng thể	78 ± 19,6	63 ± 22,5	0,71	M	54 ± 27,6	0,97	L	0,001
CN Thể chất	94 ± 7,5	85 ± 19,1	0,55	M	77 ± 18,5	1,10	L	0,000
CN Vai trò	86 ± 19,5	81 ± 24,2	0,20	S	71 ± 31,3	0,56	M	0,062
CN Cảm xúc	81 ± 21,9	79 ± 20,6	0,06	T	68 ± 25,4	0,51	M	0,040
CN Nhận thức	87 ± 13,9	79 ± 22,9	0,39	S	72 ± 23,4	0,72	M	0,008
CN Xã hội	68 ± 32,6	70 ± 23,7	0,06	T	59 ± 29,9	0,29	S	0,208

Nhận xét: Khó nuốt độ 2 ảnh hưởng lớn đến QoL tổng thể, chức năng thể chất.

Bảng 3.21. Ảnh hưởng của khó nuốt đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0	Độ 1			Độ 2			P
	n=24	n=45			n=40			
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
Mệt mỏi	21 ± 27,5	32 ± 24,4	0,49	S	43 ± 27,1	0,94	L	0,000
Buồn nôn và nôn	1 ± 4,7	6 ± 13,4	0,41	S	10 ± 18,4	0,58	M	0,007
Đau	13 ± 20,8	22 ± 21,3	0,41	S	34 ± 29,5	0,79	M	0,004
Khó thở	22 ± 23,4	32 ± 25,6	0,39	S	43 ± 28,4	0,79	M	0,008
Mất ngủ	21 ± 27,5	27 ± 33,0	0,19	T	42 ± 32,9	0,70	M	0,017
Mất ngon miệng	22 ± 32,1	33 ± 28,8	0,35	S	52 ± 33,7	0,91	L	0,001
Táo bón	10 ± 18,3	17 ± 25,2	0,32	S	19 ± 26,0	0,40	S	0,310
Tiêu chảy	3 ± 9,4	2 ± 8,4	0,06	T	12 ± 19,3	0,54	M	0,022
Vấn đề tài chính	22 ± 23,4	32 ± 25,6	0,39	S	43 ± 28,4	0,79	M	0,008

Nhận xét: Khó nuốt độ 2 ảnh hưởng lớn đến điểm trung bình về mệt mỏi và mất ngon miệng.

3.3.3.4. Ảnh hưởng của tổn thương thần kinh ngoại biên

Bảng 3.22. Ảnh hưởng của tổn thương thần kinh ngoại biên đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0	Độ 1			Độ 2			p
	n=98	n=2		n=9				
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
QoL tổng thể	64 ± 25,5	67 ± 23,5	0,10	T	50 ± 23,6	0,55	M	0,281
CN Thể chất	84 ± 18,4	90 ± 14,1	0,33	S	80 ± 15,3	0,22	S	0,728
CN Vai trò	79 ± 26,5	100 ± 0	0,79	M	67 ± 28,9	0,47	S	0,208
CN Cảm xúc	75 ± 23,6	96 ± 5,9	0,86	L	70 ± 19,6	0,22	S	0,377
CN Nhận thức	78 ± 22,6	100 ± 0	0,99	L	76 ± 14,7	0,09	T	0,355
CN Xã hội	64 ± 28,3	75 ± 35,4	0,39	S	78 ± 27,7	0,48	S	0,343

Nhận xét: Tổn thương thần kinh ngoại biên độ 1 ảnh hưởng lớn đến chức năng cảm xúc và nhận thức.

Bảng 3.23. Ảnh hưởng của tổn thương thần kinh ngoại biên đến EORTC QLQ-C30 về các điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0	Độ 1			Độ 2			p
	n=98	n=2		n=9				
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
Mệt mỏi	34 ± 25,4	17 ± 23,5	0,68	M	36 ± 21,3	0,08	T	0,612
Buồn nôn và nôn	7 ± 14,9	8 ± 11,7	0,11	T	4 ± 11,1	0,20	T	0,834
Đau	24 ± 25,4	17 ± 23,5	0,29	S	31 ± 29,4	0,29	S	0,644
Khó thở	34 ± 27,5	17 ± 23,5	0,63	M	37 ± 26,0	0,11	T	0,635
Mất ngủ	31 ± 33,4	17 ± 23,5	0,44	S	33 ± 28,8	0,06	T	0,809
Mất ngon miệng	37 ± 33,8	33 ± 47,1	0,11	T	44 ± 28,9	0,22	S	0,807
Táo bón	14 ± 22,4	17 ± 23,5	0,11	T	37 ± 35,1	0,96	L	0,025
Tiêu chảy	5 ± 14,1	17 ± 23,5	0,79	M	7 ± 14,7	0,14	T	0,515
Vấn đề tài chính	34 ± 27,5	17 ± 23,5	0,63	M	37 ± 26,0	0,11	T	0,635

Nhận xét: Chỉ có tổn thương thần kinh ngoại biên độ 2 là có ảnh hưởng lớn đến thang điểm táo bón.

3.3.3.5. Ảnh hưởng của ù tai

Bảng 3.24. Ảnh hưởng của ù tai đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0 (n=36)	Độ 1 (n=36)			Độ 2 (n=28)			Độ 3 (n=9)			p
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	
QoL tổng thể	67 ± 21,5	63 ± 26,0	0,15	T	62 ± 26,5	0,17	T	49 ± 32,9	1,12	L	0,329
Chức năng thể chất	89 ± 13,8	86 ± 12,4	0,23	S	78 ± 25,3	0,56	M	68 ± 12,8	1,98	L	0,001
Chức năng vai trò	87 ± 20,0	76 ± 26,0	0,48	S	79 ± 30,4	0,34	S	56 ± 28,9	1,23	L	0,020
Chức năng Cảm xúc	82 ± 18,3	71 ± 22,0	0,53	M	78 ± 27,3	0,16	T	57 ± 23,3	1,39	L	0,018
Chức năng Nhận thức	85 ± 17,7	71 ± 21,7	0,70	M	80 ± 25,8	0,25	S	72 ± 18,6	1,51	L	0,043
Chức năng Xã hội	75 ± 24,4	58 ± 23,7	0,69	M	64 ± 33,0	0,40	S	61 ± 37,3	0,99	L	0,080

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: ù tai độ 3 ảnh hưởng lớn đến tất cả các nhóm chức năng EORTC QLQ-C30.

Bảng 3.25. Ảnh hưởng của ù tai đến EORTC QLQ-C30 về điểm các điểm triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0 (n=36)	Độ 1 (n=36)			Độ 2 (n=28)			Độ 3 (n=9)			P
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	
Mệt mỏi	27 ± 20,8	34 ± 22,4	0,34	S	36 ± 30,0	0,35	S	53 ± 25,9	1,24	L	0,038
Buồn nôn và nôn	4 ± 13,3	5 ± 9,6	0,12	T	11 ± 19,3	0,43	S	9 ± 16,9	1,93	L	0,397
Đau	16 ± 21,8	30 ± 21,9	0,64	M	24 ± 31,6	0,30	S	41 ± 23,7	1,22	L	0,023
Khó thở	28 ± 24,5	38 ± 27,8	0,39	S	32 ± 29,4	0,16	T	48 ± 24,2	1,10	L	0,157
Mất ngủ	28 ± 29,3	30 ± 33,6	0,06	T	31 ± 37,3	0,10	T	52 ± 24,2	0,95	L	0,259
Mất ngon miệng	31 ± 31,2	41 ± 33,9	0,31	S	33 ± 33,9	0,09	T	67 ± 23,6	0,90	L	0,024
Táo bón	19 ± 29,2	16 ± 21,8	0,11	T	14 ± 23,0	0,16	T	15 ± 17,6	0,98	L	0,911
Tiêu chảy	2 ± 7,7	6 ± 13,4	0,42	S	10 ± 20,0	0,53	M	7 ± 14,7	2,86	L	0,122
Vấn đề tài chính	28 ± 24,5	38 ± 27,8	0,39	S	32 ± 29,4	0,16	T	48 ± 24,2	1,10	L	0,157

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: ù tai độ 3 ảnh hưởng lớn đến tất cả các triệu chứng của EORTC QLQ-C30.

3.3.3.6. Ảnh hưởng của giảm thính lực

Bảng 3.26. Ảnh hưởng giảm thính lực đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0 (n=26)	Độ 1 (n=29)			Độ 2 (n=33)			Độ 3 (n=17)			Độ 4 (n=4)			p
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
QoL tổng thể	70 ± 26,0	62 ± 26,3	0,30	S	61 ± 24,5	0,34	S	61 ± 21,2	0,36	S	52 ± 41,0	0,62	M	0,591
CN thể chất	89 ± 15,5	85 ± 20,2	0,27	S	81 ± 18,2	0,51	M	82 ± 14,1	0,50	R	72 ± 26,3	1,05	L	0,236
CN vai trò	86 ± 21,5	80 ± 28,9	0,21	S	76 ± 28,0	0,40	S	73 ± 27,0	0,56	R	67 ± 27,2	0,87	L	0,391
CN cảm xúc	78 ± 22,6	80 ± 26,0	0,07	T	70 ± 22,0	0,35	S	77 ± 20,1	0,06	T	60 ± 26,7	0,77	M	0,324
CN nhận thức	85 ± 20,0	82 ± 23,6	0,11	T	74 ± 20,5	0,51	M	72 ± 22,7	0,62	R	67 ± 23,6	0,88	L	0,139
CN xã hội	75 ± 23,7	72 ± 30,3	0,12	T	58 ± 26,7	0,67	M	53 ± 29,0	0,85	L	71 ± 28,5	0,17	T	0,035

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: Tính mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D, giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm chức năng thể chất, vai trò và nhận thức.

Bảng 3.27. Ảnh hưởng giảm thính lực đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0 (n=26)	Độ 1 (n=29)			Độ 2 (n=33)			Độ 3 (n=17)			Độ 4 (n=4)			p
	Mean±SD	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	Mean±SD	Cohen	ES	
Mệt mỏi	30 ± 24,5	26 ± 24,5	0,14	T	41 ± 23,9	0,48	S	34 ± 23,0	0,17	T	47 ± 37,8	0,66	M	0,117
Buồn nôn và nôn	4 ± 10,0	5 ± 10,8	0,01	T	11 ± 20,3	0,37	S	5 ± 12,9	0,04	T	4 ± 8,3	0,03	T	0,668
Đau	16 ± 20,8	24 ± 27,3	0,33	S	30 ± 28,2	0,55	M	24 ± 20,5	0,41	S	37 ± 34,3	0,95	L	0,260
Khó thở	32 ± 27,4	28 ± 29,6	0,16	T	42 ± 26,7	0,38	S	29 ± 20,0	0,11	T	42 ± 31,9	0,34	S	0,223
Mất ngủ	27 ± 32,7	25 ± 32,9	0,05	T	40 ± 33,1	0,41	S	33 ± 33,0	0,19	T	17 ± 19,2	0,33	S	0,307
Mất ngon miệng	24 ± 25,9	34 ± 32,7	0,34	S	45 ± 37,1	0,65	M	41 ± 32,3	0,59	R	67 ± 27,2	1,62	L	0,048
Táo bón	14 ± 16,8	17 ± 29,0	0,13	T	17 ± 23,7	0,15	T	16 ± 29,1	0,07	T	17 ± 19,2	0,15	T	0,990
Tiêu chảy	4 ± 10,8	6 ± 12,8	0,16	T	8 ± 16,7	0,29	S	4 ± 16,2	0,01	T	8 ± 16,7	0,39	S	0,786
Vấn đề tài chính	32 ± 27,4	28 ± 29,6	0,16	T	42 ± 26,7	0,38	S	29 ± 20,0	0,11	T	42 ± 31,9	0,34	S	0,223

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: Tính mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D, giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm về triệu chứng đau và mất ngon miệng.

3.3.3.7. Ảnh hưởng của sâu răng

Bảng 3.28. Ảnh hưởng của mức độ sâu răng đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0 (n=9)	Độ 1 (n=27)			Độ 2 (n=28)			Độ 3 (n=45)			p
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	
QoL tổng thể	66 ± 18,4	73 ± 25,6	0,28	S	64 ± 22,6	0,07	T	56 ± 26,6	0,46	S	0,051
Chức năng thể chất	96 ± 5,8	84 ± 21,4	0,59	M	83 ± 20,7	0,69	M	81 ± 14,9	1,42	L	0,197
Chức năng vai trò	93 ± 14,7	80 ± 24,9	0,54	M	75 ± 28,2	0,68	M	77 ± 28,3	0,81	L	0,074
Chức năng cảm xúc	84 ± 15,3	80 ± 24,8	0,20	S	71 ± 24,5	0,58	M	74 ± 22,6	0,64	R	0,346
Chức năng nhận thức	78 ± 16,7	79 ± 27,2	0,05	T	78 ± 22,3	0,01	T	78 ± 19,8	0,00	T	0,996
Chức năng xã hội	68 ± 30,6	73 ± 30,4	0,14	T	58 ± 28,9	0,35	S	65 ± 25,9	0,17	T	0,293

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: Sâu răng độ 3 ảnh hưởng lớn đến điểm trung bình về chức năng thể chất, chức năng vai trò

Bảng 3.29. Ảnh hưởng của sâu răng đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0 (n=9)	Độ 1 (n=27)		Độ 2 (n=28)			Độ 3 (n=45)			p	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen		ES
Mệt mỏi	27 ± 23,0	28 ± 26,7	0,03	T	38 ± 25,2	0,44	S	36 ± 24,1	0,29	S	0,365
Buồn nôn và nôn	7 ± 12,1	4 ± 9,9	0,29	S	7 ± 16,6	0,05	T	7 ± 16,1	0,00	T	0,849
Đau	22 ± 20,4	19 ± 27,1	0,14	T	24 ± 26,6	0,06	T	29 ± 25,0	0,21	S	0,415
Khó thở	26 ± 27,8	27 ± 27,8	0,04	T	37 ± 30,5	0,37	S	38 ± 24,2	0,38	S	0,301
Mất ngủ	15 ± 24,2	21 ± 28,0	0,23	S	36 ± 32,6	0,68	M	38 ± 35,2	0,44	S	0,063
Mất ngon miệng	15 ± 17,6	26 ± 33,7	0,36	S	38 ± 33,6	0,76	M	49 ± 31,5	0,74	L	0,004
Táo bón	22 ± 23,5	16 ± 26,7	0,24	S	15 ± 24,8	0,27	S	16 ± 23,1	0,22	S	0,897
Tiêu chảy	0	2 ± 8,9	0,32	S	11 ± 20,4	0,60	M	6 ± 12,9	0,18	T	0,095
Vấn đề tài chính	26 ± 27,8	27 ± 27,8	0,04	T	37 ± 30,5	0,37	S	38 ± 24,2	0,38	S	0,301

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: Sâu răng độ 3 ảnh hưởng lớn đến điểm trung bình về triệu chứng mất ngon miệng.

3.3.3.8. Ảnh hưởng của xơ hóa da-mô dưới da

Bảng 3.30. Ảnh hưởng của xơ hóa da-mô dưới da đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0 (n=51)	Độ 1 (n=40)		Độ 2 (n=15)			Độ 3 (n=3)			p	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen		ES
QoL tổng thể	69 ± 20,3	59 ± 30,0	0,41	S	57 ± 23,8	0,56	M	44 ± 31,5	1,18	L	0,096
Chức năng thể chất	89 ± 13,1	82 ± 20,7	0,42	S	72 ± 18,1	1,16	L	71 ± 23,4	1,32	L	0,005
Chức năng vai trò	84 ± 24,4	77 ± 27,6	0,24	S	71 ± 27,8	0,50	S	44 ± 19,2	1,62	L	0,043
Chức năng cảm xúc	83 ± 18,3	69 ± 25,9	0,62	M	68 ± 24,0	0,77	M	67 ± 30,1	0,86	L	0,015
Chức năng nhận thức	84 ± 19,2	72 ± 25,1	0,56	M	78 ± 18,6	0,33	S	67 ± 16,7	0,91	L	0,045
Chức năng xã hội	68 ± 25,5	66 ± 29,2	0,07	T	57 ± 35,0	0,39	S	67 ± 33,4	0,04	T	0,629

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: Tính mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D, biến cố bất lợi mạn tính độ 3 trên da-mô dưới da tác động lớn tới QoL tổng thể và 4 mục trong điểm chức năng chất lượng cuộc sống.

Bảng 3.31. Ảnh hưởng của xơ hóa da-mô dưới da đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0 (n=51)	Độ 1 (n=40)			Độ 2 (n=15)			Độ 3 (n=3)			p
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	
Mệt mỏi	27 ± 21,6	35 ± 27,3	0,32	S	50 ± 22,9	1,03	L	56 ± 11,1	1,34	L	0,006
Buồn nôn và nôn	4 ± 12,4	6 ± 11,0	0,13	T	14 ± 24,3	0,65	M	11 ± 19,2	0,54	R	0,514
Đau	19 ± 23,0	26 ± 24,7	0,32	S	34 ± 30,5	0,64	M	50 ± 33,4	1,34	L	0,042
Khó thở	27 ± 25,5	37 ± 30,0	0,33	S	44 ± 20,6	0,69	M	56 ± 19,2	1,11	L	0,057
Mất ngủ	19 ± 24,3	39 ± 38,4	0,65	M	49 ± 27,8	1,19	L	44 ± 38,5	1,02	L	0,019
Mất ngon miệng	29 ± 29,1	40 ± 36,4	0,35	S	56 ± 30,0	0,92	L	67 ± 33,4	1,30	L	0,014
Táo bón	14 ± 23,2	15 ± 21,3	0,06	T	22 ± 27,2	0,35	S	44 ± 50,9	1,23	L	0,130
Tiêu chảy	3 ± 9,0	3 ± 10,1	0,08	T	22 ± 24,1	1,42	L	11 ± 19,2	0,88	L	0,097
Vấn đề tài chính	27 ± 25,5	37 ± 30,0	0,33	S	44 ± 20,6	0,69	M	56 ± 19,2	1,11	L	0,057

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: Tính mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D, biến cố bất lợi mạn tính độ 3 trên da-mô dưới da tác động lớn 7 mục trong điểm triệu chứng về chất lượng cuộc sống cốt lõi.

3.3.3.9. Ảnh hưởng của mệt mỏi

Bảng 3.32. Ảnh hưởng mệt mỏi đến EORTC QLQ-C30 về điểm QoL tổng thể và các chức năng

	Độ 0 (n=51)	Độ 1 (n=48)			Độ 2 (n=9)			Độ 3 (n=1)			p
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean	Cohen	ES	
QoL tổng thể	69 ± 22,5	62 ± 25,1	0,27	S	34 ± 25,5	1,50	L	50	0,02	T	0,002
Chức năng thể chất	87 ± 16,3	84 ± 18,2	0,14	T	67 ± 19,6	1,14	L	67	0,02	T	0,021
Chức năng vai trò	86 ± 21,4	76 ± 28,1	0,40	S	59 ± 32,4	1,14	L	33	0,05	T	0,007
Chức năng cảm xúc	77 ± 21,4	77 ± 23,7	0,02	T	59 ± 25,5	0,83	L	42	0,03	T	0,066
Chức năng nhận thức	83 ± 19,7	74 ± 24,5	0,39	S	76 ± 16,9	0,35	S	67	0,02	T	0,233
Chức năng xã hội	70 ± 27,7	64 ± 27,5	0,21	S	50 ± 32,3	0,70	M	33	0,03	T	0,148
<p><i>Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.</i></p> <p><i>QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng</i></p>											

Nhận xét: Mệt mỏi mạn tính độ 3, với 1 trường hợp, không ảnh hưởng lớn đến toàn bộ điểm trong QoL tổng thể và các điểm trung bình các chức năng. Tuy nhiên, mệt mỏi mạn tính độ 2 có ảnh hưởng lớn tới điểm chất lượng cuộc sống về QoL tổng thể.

Bảng 3.33. Ảnh hưởng của mức độ mệt mỏi đến EORTC QLQ-C30 về điểm các triệu chứng

Triệu chứng	Độ 0 (n=51)	Độ 1 (n=48)		Độ 2 (n=9)			Độ 3 (n=1)			P	
	Mean ± SD	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean ± SD	Cohen	ES	Mean	Cohen		ES
Mệt mỏi	29 ± 22,9	34 ± 25,3	0,22	S	57 ± 16,1	1,28	L	89	0,05	T	0,001
Buồn nôn và nôn	4 ± 12,4	7 ± 15,3	0,22	S	13 ± 20,0	0,64	M	17	0,02	T	0,305
Đau	20 ± 25,7	25 ± 24,3	0,20	S	41 ± 27,8	0,79	M	50	0,02	T	0,108
Khó thở	29 ± 26,4	35 ± 28,3	0,19	T	52 ± 17,6	0,89	L	67	0,03	T	0,077
Mất ngủ	27 ± 29,8	31 ± 34,6	0,14	T	48 ± 29,4	0,72	M	100	0,05	T	0,050
Mất ngon miệng	34 ± 32,3	38 ± 34,4	0,13	T	48 ± 29,4	0,44	S	100	0,04	T	0,171
Táo bón	18 ± 26,9	15 ± 22,7	0,15	T	15 ± 17,6	0,14	T	0	0,01	T	0,789
Tiêu chảy	3 ± 9,0	8 ± 16,1	0,44	S	11 ± 23,5	0,70	M	0	0,01	T	0,138
Vấn đề tài chính	29 ± 26,4	35 ± 28,3	0,19	T	52 ± 17,6	0,89	L	67	0,03	T	0,077

Chú giải: Mean: trung bình; SD: standard deviation; Cohen's D được tính với độ 0; ES: effect size, mức độ ảnh hưởng theo Cohen's D; S: small (nhỏ); M: moderate (vừa); L: large (lớn); T: trivial (không đáng kể) NS: not significant.

QoL: chất lượng cuộc sống; CN: chức năng

Nhận xét: Mệt mỏi mạn tính độ 3, với n=1, không ảnh hưởng lớn đến toàn bộ điểm trung bình trong các mục triệu chứng. Tuy nhiên, mệt mỏi mạn tính độ 2, với n=9, ảnh hưởng lớn tới 2 thang điểm triệu chứng.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị ung thư vòm họng

4.1.1. Sống thêm

Nói chung, phác đồ điều trị là một yếu tố tiên lượng đến sống thêm. Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 58,6%; 10 năm đạt 40,3%.

Về phác đồ điều trị cho ung thư vòm, hướng dẫn thực hành của ASCO/CSCO 1.2021 đã căn cứ vào các tổng quan hệ thống/phân tích tổng hợp - bằng chứng tốt nhất cho thực hành lâm sàng³⁶. Do đó, bàn luận sống thêm của phác đồ đang nghiên cứu, trong bối cảnh chung như trên không còn hữu ích cho đa số các ca bệnh được chẩn đoán mới trong thực tiễn điều trị.

Theo báo cáo từ phân tích gộp dựa trên tiếp cận Bayesian so sánh kết quả điều trị ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng giữa hóa trị cảm ứng kết hợp hóa xạ đồng thời, hóa xạ đồng thời kết hợp hóa trị hỗ trợ và chỉ hóa xạ đồng thời¹³⁷ với 3140 bệnh nhân ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng được chỉ định ngẫu nhiên tham gia, trong đó: 1321 ca nhận hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời, 411 ca nhận hóa xạ đồng thời + hóa trị hỗ trợ và 1408 ca nhận hóa xạ đồng thời. Xạ trị 2D/3D và xạ trị điều biến liều (IMRT) đã được áp dụng trong các thử nghiệm này. Phác đồ hóa trị cảm ứng bao gồm Cisplatin + Epirubicin + Paclitaxel, Gemcitabine + Carboplatin + Paclitaxel, Docetaxel+Cisplatin+5-Fluorouracil, Mitomycin C+Epirubicin+Cisplatin+5-Fluorouracil, Gemcitabine + Cisplatin và Cisplatin + 5-Fluorouracil. Hóa trị hỗ trợ trong cả hai thử nghiệm được chọn là Cisplatin+5-Fluorouracil. Kết quả cho thấy, hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời vượt trội có ý nghĩa thống kê so với hóa xạ đồng thời về tỉ lệ sống thêm không thất bại 5 năm (OR 1,63; 95% CI: 1,16–2,29), sống thêm không di căn xa (OR 1,56; 95% CI: 1,08–2,22) và sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng (OR 1,62; 95% CI: 1,02–2,59) nhưng không hơn có ý nghĩa thống kê đối với sống thêm toàn bộ (OR 1,35, 95% CI: 0,92–2,00). Hóa xạ đồng thời kết hợp với hóa trị hỗ trợ cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về kết quả được đánh giá so với chỉ riêng hóa

trị cảm ứng+ hóa xạ đồng thời và chỉ hóa xạ đồng thời, và không có sự khác biệt đáng kể cho tất cả các kết quả sống thêm. Đánh giá về tỉ lệ sống thêm 5 năm chỉ ra rằng hóa trị cảm ứng + hóa xạ trị đồng thời có xác suất cao nhất (sống thêm toàn bộ: 62%; sống thêm không thất bại: 82%; sống thêm không di căn xa: 62%; sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng: 80%) – trở thành lựa chọn được ưu tiên, tiếp theo là hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ và chỉ hóa xạ đồng thời.

Cũng theo báo cáo trên, trong số ba chiến lược điều trị, liệu pháp hiệu quả nhất về sống thêm toàn bộ là hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ, tiếp theo là hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời và chỉ hóa trị đồng thời. Theo thứ tự này, tỉ lệ gộp về sống thêm toàn bộ 5 năm là 83% (95% CI: 78%-88%), 80% (95% CI: 72%-87%) và 76% (95% CI: 71%-81%). Tỉ lệ gộp về sống thêm không thất bại 5 năm là 75% (95% CI: 70%-80%) ở nhóm hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ; so với 71% (95% CI: 61%-80%) trong nhóm hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời và 63% (95% CI: 54%-71%) ở nhóm chỉ hóa xạ đồng thời. Phân tích gộp về các chỉ số sống thêm khác cũng cho thấy hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ đạt sống thêm không di căn xa 5 năm: 85% (95% CI: 80%-89%); tỉ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng 5 năm: 91% (95% CI: 87%-94%) - đạt cao nhất về hai tỉ lệ này so với hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời (sống thêm 5 không di căn xa: 83%; 95% CI: 78%-88%; sống thêm 5 năm không tái phát tại chỗ tại vùng: 86%, 95% CI: 80%-92%) và chỉ hóa xạ đồng thời (sống thêm 5 không di căn xa: 77%, 95% CI: 73%-81%; sống thêm 5 năm không tái phát tại chỗ tại vùng: 82%, 95% CI: 75%-90%). Nhóm tác giả của nghiên cứu này kết luận: *“hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời có thể được khuyến nghị như là một phương pháp ưu tiên lựa chọn điều trị triệt căn cho ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng”*.

Thêm một công bố năm 2022: *“Phân tích tổng hợp hóa trị trong ung thư biểu mô vòm họng (MAC-NPC): Bản cập nhật từ 26 thử nghiệm và 7080 bệnh nhân”*, các tác giả đặt mục tiêu chính là so sánh sống thêm toàn bộ giữa các phương pháp xạ trị với có/không hóa trị triệt căn cho ung thư vòm họng¹³⁸. Tất cả các thử nghiệm đều được phân tích bằng mô hình tác động cố định (fixed-effects

model). Các phương pháp điều trị được phân loại thành năm tập hợp con theo thời gian hóa trị.

Theo đó, phân tích tổng hợp hiện bao gồm 26 thử nghiệm và 7.080 bệnh nhân. Việc bổ sung hóa trị làm giảm nguy cơ tử vong, với hazard ratio (HR) là 0,79 (khoảng tin cậy (CI) 95% [0,73; 0,85]) và tỉ lệ sống thêm 5 năm và 10 năm tuyệt đối tăng là 6,1% [+3,9; +8,3] và +8,4% [+5,7; +11.1], tương ứng. Hiệu quả lớn nhất được quan sát thấy ở nhóm hóa xạ đồng thời + bổ trợ, hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời, với HR [95%CI] tương ứng là 0,68 [0,59; 0,79] (tăng tỉ lệ sống thêm 5 năm tuyệt đối: 12,3% (7,0%; 17,6%)), 0,73 [0,63; 0,86] (6,0% (2,5%; 9,5%)) và 0,81 [0,70; 0,92] (5,2% (0,8%; 9,6%)). Lợi ích của hóa trị cũng được chứng minh bằng sự cải thiện tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển, tỉ lệ tử vong do ung thư, kiểm soát tại chỗ và kiểm soát di căn xa. Có một sự tương tác đáng kể giữa tuổi bệnh nhân và hiệu quả hóa trị. Các tác giả kết luận rằng, *phân tích tổng hợp cập nhật này xác nhận lợi ích của hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ trị đồng thời + bổ trợ, đồng thời gợi ý rằng việc bổ sung hóa trị cảm ứng hoặc bổ trợ vào hóa trị liệu đồng thời giúp cải thiện khả năng kiểm soát u và sống thêm. Lợi ích của hóa trị giảm khi tuổi bệnh nhân tăng lên.*

Ngoài ra, theo công bố khác năm 2021: “*Hóa xạ trị đồng thời với hóa trị bổ sung cho ung thư biểu mô vòm họng: Một phân tích gộp theo phương pháp so sánh điểm xu hướng*” (Propensity score matching - PSM), các tác giả đặt mục tiêu xác định giá trị của hóa trị cảm ứng/hóa trị bổ trợ khi kết hợp hóa xạ trị đồng thời đối với ung thư vòm mũi họng¹³⁹. Mục tiêu là so sánh hiệu quả về tỉ lệ sống thêm toàn bộ, sống thêm không di căn xa và sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng.

Kết quả từ 14 thử nghiệm bao gồm 4086 ca cho thấy lợi ích có ý nghĩa thống kê giữa hóa trị cảm ứng + hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ đồng thời trên sống thêm toàn bộ (Hazard ratio [HR]: 0.76; 95% confidence interval [CI]: 0,64–0,91) và sống thêm không di căn xa (HR:0,77; 95% CI: 0,64–0,94) nhưng không có lợi ích có ý nghĩa thống kê trên sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng (locoregional recurrence-free survival, LRFS; HR:1,14; 95% CI: 0,90–1,43). Tuy nhiên, hóa xạ

trị đồng thời + hóa trị bổ trợ không cải thiện có ý nghĩa thống kê. Bài báo kết luận, hóa trị cảm ứng kết hợp hóa xạ đồng thời cải thiện có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ và sống thêm không di căn xa, trong khi hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ không đạt được bất kì lợi ích nào theo mục tiêu nghiên cứu. Cụ thể là, dữ liệu liên quan đến sống thêm toàn bộ, sống thêm không di căn xa và sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng đã có sẵn trong tất cả 14 thử nghiệm được tham khảo trong bài báo. Thêm vào hóa trị cải thiện có ý nghĩa thống kê về HR của sống thêm toàn bộ và sống thêm không di căn xa của tất cả các thử nghiệm là 0,81 (95% CI: 0,69–0,94) và 0,80 (95% CI: 0,68–0,95), tương ứng. Không thấy được cải thiện có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng (HR: 1,07; 95% CI: 0,88–1,31). Tính không thuần nhất không được quan sát thấy ở tất cả các mốc về sống thêm trong nghiên cứu với I2 (giá trị p) là 19% ($p = 0,25$), 12% ($p = 0,33$) và 28% ($p = 0,16$), tương ứng. Tương tự, hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời tăng sống thêm toàn bộ (HR: 0,76; 95% CI: 0,64–0,91) và sống thêm không di căn xa (HR: 0,77; 95% CI: 0,64–0,94), nhưng không cải thiện về sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng (HR: 1,14; 95% CI: 0,90–1,43). Không có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ trên sống thêm toàn bộ (HR: 0,96; 95% CI: 0,71–1,29), sống thêm không di căn xa (HR: 0,88; KTC 95% CI: 0,66–1,17) và sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng (HR: 0,93; 95% CI: 0,64–1,35). Theo tính toán, tính không đồng nhất không rõ ràng giữa nhóm hóa trị cảm ứng + hóa xạ đồng thời so với nhóm hóa xạ đồng thời, với giá trị I2 (giá trị p) lần lượt là 10% ($p = 0,35$), 0% ($p = 0,49$) và 37% ($p = 0,11$). Trong khi đó, tính không đồng nhất không rõ ràng ở nhóm hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ so với nhóm hóa xạ đồng thời, với giá trị I2 (giá trị p) là 29% ($p = 0,24$), 48% ($p = 0,12$) và 0% ($p = 0,42$), tương ứng.

Nhóm tác giả của nghiên cứu này cho rằng, tóm lại, so với “tiêu chuẩn” là hóa xạ trị đồng thời, không có lợi ích sống thêm có ý nghĩa thống kê có thể được liên kết với hóa xạ đồng thời + hóa trị bổ trợ về sống thêm toàn bộ, sống thêm không di căn xa và sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng. Hóa trị cảm ứng +

hóa xạ đồng thời có thể hiệu quả hơn về sống thêm toàn bộ và sống thêm không di căn xa nhưng không hơn về sống thêm không thất bại tại chỗ tại vùng – đây có thể là phác đồ hiệu quả cho ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ tại vùng.

Mặc dù hoá trị cảm ứng + hoá xạ đồng thời là phác đồ được khuyến cáo cho ung thư vòm tiến triển tại chỗ. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, luôn tồn tại một nhóm bệnh nhân không phù hợp chỉ định phác đồ trên. Khi đó, hoá xạ đồng thời + hoá trị bổ trợ sẽ là một lựa chọn ưu tiên. Dữ liệu sống thêm từ nghiên cứu này sẽ trở thành thông tin hữu ích cho các bác sĩ thực hành xạ trị/hoá trị. Bên cạnh đó, tỉ lệ chết không liên quan đến ung thư trong nghiên cứu...cũng thực sự hữu ích cho các thầy thuốc khi người bệnh đến thăm khám định kì; người bệnh/gia đình: cần thăm khám thêm chuyên khoa ngay nếu có dấu hiệu bất thường liên quan.

4.1.2. Biến cố bất lợi mạn tính

4.1.2.1. Khô miệng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, khô miệng độ 3 gặp ở 4 ca (1,4%); tính trong nhóm những người sống từ 10 năm trở lên sau xạ trị, khô miệng mạn tính độ 2 chiếm 85,3%, không có ca nào bị trên độ 2. Trong khi đó, hồi cứu sau 512 ca xạ trị IMRT và 764 ca xạ trị 2D, thời gian theo dõi trung bình 115 tháng, khô miệng độ 3-4 ở hai nhóm lần lượt là 17 ca (3%) và 56 (7%) ($p=0,003$)¹⁴⁰. Ở một nghiên cứu trên 276 ca ung thư vòm họng giai đoạn T1-2N0-3M0 được xạ trị bằng IMRT với tổng liều vào u và hạch là 66Gy, sau thời gian theo dõi trung bình 103 tháng, 8 ca (2,9%) bị khô miệng mạn tính trên độ 2¹⁴¹. Kết quả từ khô miệng trên độ 2 ở nghiên cứu này thấp hơn tỉ lệ tương tự trong xạ trị 2D ở nghiên cứu vừa dẫn, có lẽ là ở nghiên cứu đó, tổng liều xạ trị vào u là 68–76 Gy (trung bình, 70 Gy).

Khô miệng (Xerostomia), theo tiêu chuẩn chung về các biến cố bất lợi (Common Toxicity Criteria of Adverse Events CTCAEs) là một rối loạn đặc trưng bởi giảm lưu lượng nước bọt trong khoang miệng. Khi điều trị ung thư đầu cổ bằng xạ trị với có/không hóa trị, khô miệng do giảm cả sản lượng và thay đổi các

thành phần của nước bọt. Một trong những hậu quả của khô miệng là tỉ lệ mắc sâu răng cao hơn¹⁴².

Khô miệng là biến cố bất lợi thường gặp nhất sau xạ trị vùng đầu cổ. Xạ trị gây ra cho tuyến nước bọt là giảm thể tích, thay đổi tính đồng nhất và giảm pH nước bọt. Do đó, khi có mặt của thực phẩm có chứa carbohydrate lên men, độ pH của mảng bám giảm và thiếu độ thanh thải, do dòng nước bọt giảm, ức chế sự trở lại của mức bình thường pH mảng bám. Hậu quả là, môi trường pH thấp kéo dài làm suy giảm sự cân bằng giữa khử khoáng và tái khoáng, dẫn đến tăng sâu răng. Thêm vào đó, PH acid mảng bám cung cấp điều kiện tối ưu làm thay đổi môi trường trong miệng trở thành môi trường gây sâu răng. Ngoài ra, pH mảng bám acid cung cấp các điều kiện tối ưu cho sự thay đổi của hệ thực vật miệng sang hệ vi khuẩn gây bệnh. Giảm tiết nước bọt gây cảm giác khó chịu hoặc đau miệng, khó nói, nhai hoặc nuốt và uống nhiều lại dẫn đến tiểu đêm. Sự vắng mặt của hiệu quả rửa do dòng nước bọt có thể thúc đẩy nhiễm trùng ngược tuyến nước bọt, từ đó gây ra sưng đau các tuyến và nhiễm trùng huyết. Cuối cùng, những vấn đề này có thể dẫn đến giảm dinh dưỡng và giảm cân. Khô miệng do xạ trị làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân¹⁴².

Tổng hợp Y văn (2021)¹⁴³ đánh giá về phương pháp kích thích thần kinh bằng xung điện qua da (*TENS - transcutaneous electrical nerve stimulation*) trong chứng khô miệng do xạ trị trên người bệnh ung thư đầu cổ kết luận rằng phương pháp này có tính an toàn và tính khả thi. Hiệu quả nhất là điều trị hàng ngày đồng thời với xạ trị. Tuy nhiên, vẫn cần thêm bằng chứng trong về các thông số tối ưu của phương pháp này.

Tổng hợp Y văn và phân tích tổng hợp (2020)¹⁴⁴ đánh giá tác dụng phòng ngừa và điều trị của châm cứu cũng cho thấy có hiệu quả trong việc cải thiện các triệu chứng khô miệng nhưng không phải ở các phép đo lưu lượng nước bọt khách quan. Các tác giả kết luận, bằng chứng vẫn còn hạn chế do các nghiên cứu đã công bố có chất lượng thấp.

Tổng quan về hiệu quả lâu dài của các can thiệp (2019)¹⁴⁵ kết luận rằng Pilocarpine, cevimeline và amifostine đã được chứng minh trong một số nghiên cứu để cải thiện khô miệng nhưng đi kèm với độc tính. Châm cứu giống như kích thích thần kinh bằng xung điện qua da (*acupuncture like transcutaneous electrical nerve stimulation (ALTENS)*) có hiệu quả tương tự với ít tác dụng phụ hơn. Chuyển tuyến dưới hàm có hiệu quả nhưng buộc phải qua phẫu thuật chọn lọc, và do đó có thể không phải lúc nào cũng phù hợp hoặc thực tế. Việc sử dụng liệu pháp bức xạ điều biến cường độ, ngoài việc giảm liều ở một số bệnh nhân, có thể dẫn đến ít bệnh nhân mắc chứng khô miệng muộn hơn, giảm nhu cầu can thiệp bổ sung.

Tổng quan hệ thống về các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên sử dụng thảo dược (2018)¹⁴⁶ và tổng quan hệ thống về thảo dược trung y (2018)¹⁴⁷ đều kết luận là bằng chứng còn hạn chế.

4.1.2.2. Sâu răng

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy, tính trên tổng số ca nghiên cứu, sâu răng độ 3 gặp ở 62 ca (22,0%); trên những người sống sau điều trị 5-10 năm, tỉ lệ này là 35,3% (59/167 ca); tính trong nhóm những người sống từ 10 năm trở lên sau xạ trị, tỉ lệ này là 41,2% (28/68 ca) %. Trong khi đó, hồi cứu sau 512 ca xạ trị IMRT và 764 ca xạ trị 2D, thời gian theo dõi trung bình 115 tháng, không thấy báo cáo về sâu răng¹⁴⁰. Ở một nghiên cứu trên 276 ca ung thư vòm họng giai đoạn T1-2N0-3M0 được xạ trị bằng IMRT với tổng liều vào u và hạch là 66Gy, sau thời gian theo dõi trung bình 103 tháng, cũng không thấy báo cáo về sâu răng trên độ 2¹⁴¹.

Moore và cộng sự (2020)¹⁴⁸ công bố tổng quan hệ thống gồm 22 nghiên cứu ung thư đầu cổ sau xạ trị. Tỉ lệ bệnh nhân bị sâu răng sau xạ trị là 29% (n = 15 nghiên cứu; 95% CI 21%, 39%; I² = 88,0%). Loại trừ các nghiên cứu có thời gian theo dõi dài hơn hai năm, tỉ lệ gộp là 37% (n = 9 nghiên cứu; 95% CI 25%, 51%; I² = 88,6%). Phân tích hồi quy cho thấy các nghiên cứu phơi nhiễm liều xạ trị trung bình/trung vị cao hơn, có tỉ lệ sâu răng tăng (p = 0,02). Hơn nữa, các nghiên

cứu với tỉ lệ bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị cao hơn ngoài xạ trị, có tỉ lệ sâu răng tăng lên ($p = 0,02$) sau khi loại trừ ngoại lai. Các tác giả cũng thấy, phân tích tổng hợp này gồm các nghiên cứu có mức độ không đồng nhất cao (gồm cả các nghiên cứu quan sát và một số lượng lớn các nghiên cứu không ngẫu nhiên). Dữ liệu liên quan đến số lượng răng sâu, số lượng bề mặt răng sâu và số lượng tổn thương sâu răng phát triển sau xạ trị là không phù hợp để phân tích tổng hợp. Các tác giả cũng khuyến cáo là cần có các nghiên cứu được thiết kế tốt để cải thiện sự hiểu biết về nguy cơ sâu răng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ sau xạ trị. Sau công bố này vài tháng, Brignardello-Petersen và cộng sự (2020)¹⁴⁹ bàn luận với nghiên cứu trên là chưa kiểm tra tính đồng nhất của các nghiên cứu trong phân tích tổng hợp trên nên không rõ tác động của từng nghiên cứu đến kết quả phân tích tổng hợp. Khi tính không đồng nhất trong các nghiên cứu (trong phân tích tổng hợp) là lớn, tỉ lệ sâu răng thay đổi từ 0-80% trong các nghiên cứu đó, cuối cùng lại dẫn đến chất lượng bằng chứng giảm đi.

Liang và cộng sự (2016)¹⁵⁰ công bố nghiên cứu đánh giá mức độ tổn thương răng miệng xạ trị điều biến liều và mối tương quan của liều bức xạ với nha khoa ở bệnh nhân ung thư biểu mô vòm họng. Với tổng số 42 ca ung thư vòm họng đã hoàn thành IMRT vào năm 2011. Mỗi răng hàm nhỏ được chia thành 13 vùng. Răng được đánh giá, phân loại tại mỗi vùng. Kết quả là đã đánh giá được tổng cộng 4342 vị trí từ 334 răng hàm nhỏ. Đối với các vị trí nhận liều 30-60 Gy, tỉ lệ sâu răng cao hơn 12-200 lần so với các vị trí không bị phơi nhiễm với liều xạ. Tổn thương sâu răng có thể xảy ra khi liều là $>35,8$ Gy sau 17 ngày xạ trị ($P < 0,05$). Các tác giả kết luận rằng, tổn thương răng lành có khả năng xảy ra ở liều $> 35,8$ Gy và cần cẩn thận trong suốt quá trình lập kế hoạch điều trị để hạn chế liều răng ở < 50 Gy ở bệnh nhân ung thư vòm họng

Trong nghiên cứu *“Tác động của việc chăm sóc nha khoa đối với kết quả điều trị ung thư đầu cổ: Đánh giá có hệ thống và phân tích tổng hợp”* (2021), các tác giả phát hiện thấy tỉ lệ sống thêm sau điều trị ung thư đầu cổ tương quan mạnh mẽ với việc tuân thủ chăm sóc răng miệng¹⁵¹. Với mục tiêu là tỉ lệ sống thêm sau

5 năm và Hazard Ratios so sánh tỉ lệ sống thêm giữa các phân nhóm chăm sóc răng miệng. Dữ liệu cho thấy bệnh nhân được chăm sóc răng miệng tốt có tỉ lệ sống thêm tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân chăm sóc răng miệng kém (HR = 0,67, CI 95%: 0,55–0,83), với tỉ lệ sống thêm được cải thiện tương tự ở những bệnh nhân được chăm sóc răng miệng vừa phải so với kém (HR = 0,67, CI 95%: 0,57–0,80). Ngoài ra, bệnh nhân được chăm sóc nha khoa tốt đã giảm đáng kể tỉ lệ tử vong so với những bệnh nhân được chăm sóc răng miệng vừa phải (HR = 0,81, 95% CI: 0,69–0,96), biểu thị ở độ dốc khi đáp ứng với việc chăm sóc răng miệng. Cũng chính vì vậy; Hội đồng cổ Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo với người bệnh điều trị ung thư đầu cổ là cần được theo dõi với chuyên gia nha khoa và hỗ trợ để tránh thuốc lá, rượu nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh răng miệng¹⁷³.

4.1.2.3. Nuốt khó

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy, tính trên tổng số ca nghiên cứu, nuốt khó độ 3 gặp ở 3,5% (10/282 ca); trên những người sống sau điều trị 5-10 năm, tỉ lệ này là 1,8% (3/167 ca); tính trong nhóm những người sống từ 10 năm trở lên sau xạ trị, tỉ lệ này là 2,9% (2/68 ca). Trong khi đó, hồi cứu sau 512 ca xạ trị IMRT và 764 ca xạ trị 2D, thời gian theo dõi trung bình 115 tháng, không thấy báo cáo về chứng nuốt khó¹⁴⁰. Ở một nghiên cứu trên 276 ca ung thư vòm họng giai đoạn T1-2N0-3M0 được xạ trị bằng IMRT với tổng liều vào u và hạch là 66Gy, sau thời gian theo dõi trung bình 103 tháng, cũng không thấy báo cáo về chứng nuốt khó trên độ 2¹⁴¹.

Theo tổng quan tài liệu về chứng nuốt khó sau hóa xạ trị ung thư vòm họng, Fong và cộng sự (2020), cơ sở sinh lý của những hiện tượng này cũng vẫn chưa rõ ràng¹⁵². Tính toàn vẹn của hoạt động nuốt phụ thuộc vào chức năng bình thường của trung tâm nuốt trong thân não, các dây thần kinh sọ quan trọng liên quan đến hoạt động nuốt, cũng như chức năng bình thường và tính toàn vẹn của các cơ và cấu trúc trong vùng miệng, hầu họng và thực quản của đầu và cổ. Điều trị ung thư vòm họng có khả năng ảnh hưởng đến nhiều thành phần quan trọng này - do đó ảnh hưởng đến hiệu quả và độ an toàn của phương pháp xử lý sau nuốt

thông thường. Ví dụ, các dây thần kinh sọ thoát ra khỏi nền sọ bên trong cấu trúc ruột có nguy cơ bị tổn thương bởi hóa xạ trị vì đường đi của chúng thường nằm trong diện tia. Chính xác về cơ chế khó nuốt do tổn thương thần kinh chưa được hiểu đầy đủ, dù chứng này thường gặp ở quần thể người bệnh ung thư vòm họng, với các dây thần kinh sọ phía dưới thường bị ảnh hưởng nhiều hơn, tạo ra khả năng bị tổn thương chức năng nuốt. Vấn đề xơ hóa cơ như một nguyên nhân góp phần gây ra chứng khó nuốt cũng đã được nghiên cứu. Mặc dù chứng khó nuốt sau ung thư vòm họng là một hậu quả được công nhận của điều trị và có bằng chứng mới nổi cho thấy cả chức năng thần kinh sọ và xơ hóa có thể là những yếu tố góp phần, vẫn còn nhiều việc cần thiết phải nghiên cứu thêm để hiểu đầy đủ về mức độ phổ biến và bản chất của chứng khó nuốt sau quản lý ung thư vòm họng. Từ thực trạng đó, các tác giả cũng đã dựa vào 28 công bố (trong số 2495 bài báo được tìm thấy ban đầu) cho kết quả là, các báo cáo về thâm nhập và hít phải rất khác nhau (0% –91,6%), với tỉ lệ cao về việc hít phải “câm” (không biểu hiện triệu chứng) được xác định trong 2 nghiên cứu (42%, 66%) (*thâm nhập, penetration, khi thức ăn hoặc chất lỏng đi vào thanh quản trong quá trình nuốt ở giai đoạn đầu nhưng chưa đi qua mức dây thanh quản. Thức ăn hoặc chất lỏng thường bị tống ra khỏi thanh quản bởi một phản xạ ho mạnh. Hít phải, aspiration, khi thức ăn hoặc thức uống đi vào thanh quản trong khi nuốt ở giai đoạn đầu, vượt qua mức dây thanh, làm thức ăn hoặc chất lỏng đi vào trong phổi*). Suy giảm (chức năng nuốt) ở pha ở miệng, họng miệng và thực quản trên đã được báo cáo. Trong số này, tình trạng ứ trệ thực quản trên và thiếu hụt nhiều pha ở giai đoạn thức ăn qua họng là phổ biến nhất. Sự co thắt hầu họng được phát hiện có mối quan hệ giữa liều lượng và tác dụng đáng kể và việc che chắn vùng trước cổ có hiệu quả để duy trì chức năng nuốt. Sáu nghiên cứu điều trị đã được xác định với bằng chứng hạn chế ủng hộ việc sử dụng kích thích điện thần kinh cơ, giãn cơ và các bài tập nuốt. Chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng nặng nề. Bài báo kết luận rằng, chứng khó nuốt là một vấn đề phổ biến sớm và muộn sau khi điều trị ung thư vòm họng, với suy giảm trong tất cả các giai đoạn của nuốt. Các nghiên cứu

về ngăn ngừa chứng khó nuốt và hiệu quả điều trị vẫn còn hạn chế. Vẫn cần các nghiên cứu có hệ thống hơn về bản chất của chứng khó nuốt và hiệu quả điều trị trong quần thể người bệnh ung thư vòm họng.

Trong tổng quan hệ thống về chứng khó nuốt sau xạ trị, điều trị hệ thống ung thư đầu cổ của nhóm chuyên gia đa ngành (2015)¹⁵³, bao gồm tám chuyên gia (3 bác sĩ xạ trị ung thư, một chuyên gia nuốt (swallowing-expert physicians), một chuyên gia ngữ âm trị liệu (speech language pathologists), hai chuyên gia nội khoa ung thư và một bác sĩ tai mũi họng). Các tác giả đã kết luận rằng đánh giá và quản lý khó nuốt là khó và đòi hỏi sự hợp tác của nhóm chuyên gia đa chuyên khoa (tai mũi họng, xạ trị và nội khoa ung thư...)

Đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ năm 2020¹⁵⁴ khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ đã hóa xạ trị:

a, Được giới thiệu đến chuyên gia ngữ âm trị liệu để đánh giá và quản lý các triệu chứng về giọng nói, giọng nói và nuốt.

b. Được giới thiệu đến chuyên gia ngữ âm trị liệu, nếu có thể, trước khi bắt đầu điều trị để tối ưu hóa giao tiếp sau điều trị và kết quả nuốt

4.1.2.4. ù tai

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy, tính trên tổng số ca nghiên cứu, ù tai độ 3 gặp ở 13,1% (37/282 ca); trên những người sống sau điều trị 5-10 năm, tỉ lệ này là 16,2% (27/167 ca); tính trong nhóm những người sống từ 10 năm trở lên sau xạ trị, tỉ lệ này là 10,3% (7/68 ca). Trong khi đó, hồi cứu sau 512 ca xạ trị IMRT và 764 ca xạ trị 2D, thời gian theo dõi trung bình 115 tháng, không thấy báo cáo về chứng ù tai¹⁴⁰. Ở một nghiên cứu trên 276 ca ung thư vòm họng giai đoạn T1-2N0-3M0 được xạ trị bằng IMRT với tổng liều vào u và hạch là 66Gy, sau thời gian theo dõi trung bình 103 tháng, cũng không thấy báo cáo về chứng ù tai¹⁴¹.

Theo “*tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp về chức năng tâm lý của ù tai mạn tính*” (2018), người từng bị ù tai, cũng gọi là nhận thức thính giác ảo, thường được mô tả là nghe thấy âm thanh ù tai, ù hoặc rít lên ở tai hoặc đầu¹⁵⁵. Đây là một tình trạng được báo cáo chủ quan và không có xét nghiệm chẩn đoán,

cũng như phác đồ điều trị chuẩn dù tạo ra gánh nặng kinh tế đáng kể. Ở dạng mãn tính, thường được định nghĩa là kéo dài > 3 tháng, ù tai là một trải nghiệm cảm giác và tâm lý phức tạp với mức độ giao động cao tùy từng cá thể. Tỷ lệ hiện mắc ù tai mạn tính thay đổi tùy theo định nghĩa được sử dụng trong các nghiên cứu dựa trên dân số, tuy nhiên các ước tính thường gợi ý 10–15% dân số nói chung trải qua ù tai mạn tính.

Cũng theo bài báo trên, các cơ chế của ù tai mạn tính thường được hình thành liên quan đến ba ngành riêng biệt: thính học, sinh học thần kinh và tâm lý học. Rối loạn chức năng của tai, khả năng thính giác và chức năng con đường dẫn truyền thần kinh thính giác vẫn là chủ đề chính trong cả thực hành lâm sàng và nghiên cứu, đặc biệt là liên quan đến cơ chế khởi phát hoặc tạo cảm giác ù tai. Báo cáo là kết quả phân tích từ 64 nghiên cứu nhằm xem xét các yếu tố tâm lý liên quan đến ù tai mạn tính và mức độ nghiêm trọng của nó. Phần lớn các nghiên cứu đã đánh giá sự hiện diện và tác động của chứng ù tai mãn tính liên quan đến sức khỏe cảm xúc ($n = 59$), với mối quan tâm đến chức năng nhận thức ($n = 16$). Một tập hợp con của 36 nghiên cứu đã được đưa vào các phân tích tổng hợp điều tra mối quan hệ giữa sức khỏe cảm xúc và sự hiện diện và tác động của chứng ù tai mãn tính bằng cách sử dụng các mô hình hiệu ứng ngẫu nhiên. Các tác giả đã báo cáo phát hiện sau tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp cho thấy sự hiện diện của ù tai mãn tính có thể liên quan đến giảm chức năng nhận thức, đặc biệt giảm chú ý và giảm sức khỏe cảm xúc. Các tác giả tìm thấy bằng chứng nhất quán cho thấy mức độ nghiêm trọng của chứng ù tai mãn tính có liên quan đến một loạt các đặc điểm tâm lý, chủ yếu là các triệu chứng trầm cảm và lo lắng.

Tỷ lệ ù tai sau hóa trị với phác đồ có Platin và/hoặc xạ trị là 10–67%¹⁵⁶. Một số bệnh nhân bị ù tai báo cáo không có triệu chứng thính giác khác và khi làm test về thính giác cho kết quả bình thường. Dữ liệu về ảnh hưởng của xạ trị đối với ù tai còn hạn chế.

Về hướng quản lý, bên cạnh tư vấn từ chuyên gia, phương pháp điều trị được khuyến nghị bao gồm các can thiệp trị liệu tâm lý, đặc biệt là liệu pháp hành vi

nhận thức (với hệ số ảnh hưởng (effect sizes) từ 0,54 đến 0,91 để giảm đau khổ liên quan đến ù tai) và các biện pháp cải thiện thính giác¹⁵⁷. Không có đủ bằng chứng về tác dụng của điều trị bằng thuốc, liệu pháp âm thanh và âm nhạc, và điều hòa thần kinh (kích thích từ tính hoặc kích thích điện).

4.1.2.5. Giảm thính lực

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy, tính trên tổng số ca nghiên cứu, khiếm thính độ 3-4 gặp ở 23% (65/282 ca); trên những người sống sau điều trị 5-10 năm, tỉ lệ này là 29,4% (49/167 ca); tính trong nhóm những người sống từ 10 năm trở lên sau xạ trị, tỉ lệ này là 33,8% (23/68 ca). Trong khi đó, hồi cứu sau 512 ca xạ trị IMRT và 764 ca xạ trị 2D, thời gian theo dõi trung bình 115 tháng, tỉ lệ giảm thính lực/viêm tai độ 3-4 lần lượt là 52 ca (10%) và 128 ca (17%) với $p=0,001$ ¹⁴⁰. Ở một nghiên cứu trên 276 ca ung thư vòm họng giai đoạn T1-2N0-3M0 được xạ trị bằng IMRT với tổng liều vào u và hạch là 66Gy, sau thời gian theo dõi trung bình 103 tháng, khiếm thính mạn tính độ 3-4 gặp ở 16 ca (5,7%)¹⁴¹.

Trong một tổng quan hệ thống Mất thính giác thần kinh giác quan (*Sensorineural hearing loss: SNHL*) do xạ trị ung thư đầu cổ từ 14 nghiên cứu, Mujica–Mota và cộng sự (công bố năm 2013)¹⁵⁸ thấy tỉ lệ mất thính lực giác quan được báo cáo thay đổi từ 0% đến 85% đối với tần số lời nói và từ 27% đến 95% đối với tần số cao. Khi việc theo dõi tăng lên thì cũng thấy tăng tỉ lệ mắc SNHL. Liều tối thiểu vào ốc tai được báo cáo là một yếu tố nguy cơ cho SNHL là 45 Gy. Các tác giả kết luận rằng, mặc dù các công bố chất lượng cao trong chủ đề này còn thiếu nhưng mất thính giác giác quan do bức xạ gây ra tiến triển theo thời gian, không hồi phục và phụ thuộc vào liều xạ vào ốc tai. Tổng liều và thời gian theo dõi là những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỉ lệ mắc mới.

Jin Wang và cộng sự (2015)¹⁵⁹ công bố nghiên cứu đánh giá tỉ lệ mất thính giác thần kinh giác quan (SNHL) sau khi điều trị kết hợp xạ trị điều biến cường độ (IMRT) và hóa trị (có Cisplatin) ở bệnh nhân ung thư vòm họng và mối quan hệ của SNHL với các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, phác đồ điều trị và liều xạ. Tổng số 51 ca ung thư vòm họng đã được xạ trị bằng kỹ thuật IMRT, sử dụng phác

đều có Cisplatin hỗ trợ, đồng thời hoặc hỗ trợ. Đo thính lực đơn âm: (Pure Tone Audiometry- PTA, phép đo thính lực để xác định mức âm thanh nhỏ nhất mà một người có thể nghe được) được thực hiện trong thời gian theo dõi với thời gian trung bình là 60 tháng. Kết quả là trong số 102 tai, 12,7% có SNHL tần số thấp và 42,2% có SNHL tần số cao (4kHz). Tỷ lệ mắc SNHL tần số thấp cao hơn ở bệnh nhân > 40 tuổi, giai đoạn T4, hoặc những người nhận được liều Cisplatin tích lũy (CCD) > 200mg/m² (P = 0,034; 0,011 và 0,003 tương ứng) và tai bị viêm tai giữa tiết dịch (SOM) (P = 0,002). Phân tích đơn biến cho thấy liều bức xạ tối thiểu đến 0,1ml thể tích liều cao nhất (D0,1ml) của ốc tai là thông số dự báo liên quan đến bức xạ tốt nhất. Phân tích đa biến chỉ ra rằng CCD, SOM và D0,1ml ốc tai (P = 0,035, 0,012, và 0,022, tương ứng) là các yếu tố liên quan đến mất thính giác thần kinh giác quan. Các tác giả kết luận rằng, đối với bệnh nhân ung thư vòm họng được điều trị bằng IMRT và hóa trị, tỷ lệ mất thính giác thần kinh giác quan liên quan đến điều trị có liên quan đến CCD, D0,1ml ốc tai và SOM.

Đồng thuận của hội đồng Hoa Kỳ năm 2020¹⁵⁴ khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ đã hóa xạ trị: *Được đánh giá hàng năm về tình trạng mất thính lực bằng phương pháp đo thính lực thuần âm trong khoảng thời gian ít nhất 2 năm.*

4.1.2.6. Hoại tử xương hàm

Nghiên cứu này cho thấy có 1,1% (3/282 ca) bị hoại tử xương hàm và là nguyên nhân gây tử vong.

Niu và cộng sự (2022)¹⁴¹ đã công bố kết quả nghiên cứu trên 276 ca ung thư vòm mũi họng T1-2N0-3M0 (hồi cứu đánh giá theo AJCC 8th); xạ trị IMRT với liều vào u và hạch là 66Gy; 76,4% số ca có kết hợp hóa trị. Với thời gian theo dõi trung bình 103 tháng, có 0,7% (2 ca) hoại tử xương hàm: 8 năm sau kết thúc xạ trị và 4 năm sau kết thúc xạ lại (đều có xác nhận bằng mô bệnh học).

Về chẩn đoán, theo tóm tắt công bố (2021): *“Đánh giá tiêu chuẩn chẩn đoán hoại tử xương hàm ở bệnh nhân ung thư có tiền sử xạ trị và tiếp xúc với các chất biến đổi xương”*, nhóm nghiên cứu đã phân tích 141 tổn thương hoại tử ở những

ca tiếp xúc với các tác nhân biến đổi xương (bone-modifying agents, BMA) và/hoặc được xạ trị vùng đầu và cổ, trong đó tính toán liều xạ tối đa tại vị trí hoại tử¹⁶⁰. Bằng cách sử dụng “Tiêu chuẩn chẩn đoán đã sửa đổi” để đánh giá lại tất cả các trường hợp và so sánh các kết quả được thực hiện bằng cách sử dụng kiểm định chi bình phương Pearson và kiểm tra chính xác của Fisher (Pearson’s Chi-Square / Fisher). Các tác giả đề xuất là những hoại tử xương hàm ở những ca đã chịu liều bức xạ trung bình tối đa > 40 Gy thì nên được chẩn đoán là hoại tử xương hàm do xạ trị. Trong trường hợp hoại tử sau phơi nhiễm > 40 Gy và sử dụng tác nhân biến đổi xương, nên sử dụng định danh là “hoại tử xương hàm liên quan đến thuốc và bức xạ”.

Liên quan đến nhổ răng, trong “*Tổng quan hệ thống đánh giá về hoại tử xương hàm do nhổ răng trong và sau xạ trị*” (2021), từ 2281 nghiên cứu chọn được 9 nghiên cứu đủ tiêu chuẩn¹⁶¹. Kết quả cho thấy tỉ lệ hoại tử xương do xạ trị là 5,8% (41/462 ca, 95% CI = 2,3–9,4). Không có yếu tố nguy cơ lâm sàng nào khác được phát hiện. Các tác giả kết luận rằng, nhổ răng sau xạ trị là một yếu tố nguy cơ chính phát triển hoại tử xương do xạ trị, với xu hướng giảm dần theo thời gian. Tuy nhiên, họ cũng viết rằng, nghiên cứu thêm về các yếu tố nguy cơ “có thể có” khác có thể cải thiện bằng chứng này.

Trong bài cập nhật về hoại tử xương hàm (2021), các tác giả viết rằng, điều trị hoại tử xương hàm dựa trên giai đoạn bệnh, kích thước tổn thương, bệnh và điều trị khác đồng thời¹⁶². Các chiến lược điều trị bao gồm từ bảo tồn (kháng sinh toàn thân/tại chỗ, loại bỏ phần hoại tử không còn mô mềm bao phủ) đến phẫu thuật cắt xương. Ngoài ra, còn một số điều trị bổ sung cho hoại tử xương hàm dưới: laser, các yếu tố tăng trưởng, oxy cao áp và ozone... Các tác giả cũng kết luận: “*một trong những phương pháp điều trị cần xem xét hoại tử xương hàm là giáo dục và hướng dẫn về vệ sinh răng miệng mà bệnh nhân nên thực hiện, cũng như sử dụng sử dụng nước súc miệng kháng khuẩn*”

4.1.2.7. Viêm tủy cổ

Nghiên cứu này cho thấy có 1,1% (3/282 ca) bị viêm tủy cổ và là nguyên nhân gây tử vong. Tại thời điểm theo dõi cuối, có 1 ca viêm tủy cổ còn sống nhưng người bệnh cần người phục vụ hoàn toàn trong sinh hoạt hàng ngày.

Biến chứng tủy sống sau xạ trị đã được mô tả từ năm 1941¹⁶³ và là một trong những biến chứng đáng sợ nhất của xạ trị¹⁶⁴. Bệnh lý tủy do bức xạ là một tình trạng hiếm gặp đặc biệt là khi sử dụng các kỹ thuật xạ trị tiên tiến. Tuy nhiên, những các báo cáo về biến cố bất lợi này gần đây đã xuất hiện trở lại trong bối cảnh xạ trị toàn thân cột sống hoặc điều trị kết hợp với thuốc chống ung thư (hóa trị, thuốc nhắm trúng đích hoặc liệu pháp miễn dịch)¹⁶⁵.

Cisplatin gần như luôn nằm trong phác đồ hóa xạ trị ở người bệnh ung thư đầu cổ, cũng là một chất độc đến thần kinh. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời cisplatin/5-FU với liều lượng vừa phải khi kết hợp với xạ trị không dẫn đến bệnh lý ở tủy sống hoặc các biến chứng thần kinh trung ương khác¹⁶⁶.

Trong đồng thuận quốc tế (2019) về liệu tới các cơ quan nguy cấp đối với ung thư vòm họng⁴², các tác giả kết luận rằng, các chuyên gia quốc tế (ý nói nhóm tác giả) đã đưa ra một hướng dẫn làm tài liệu tham khảo thực tế. Quyết định cuối cùng về chỉ định liều lượng vẫn dựa trên cá thể, sự chấp nhận tối ưu của bệnh nhân. Theo đó, tủy sống thuộc nhóm cơ quan nguy cấp có mức ưu tiên cao nhất,

4.1.3. Ung thư thứ hai

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy: 2,1% (6/282 ca) bị ung thư thứ hai. Trong đó; có hai ca ung thư giáp và một ca ung thư khoang miệng, một ca ung thư họng miệng.

Chow và cộng sự (2020) công bố¹⁶⁷ nghiên cứu từ dữ liệu tại 6 trung tâm ở Hồng Kông trên các bệnh nhân ung thư vòm họng (n = 3166) được điều trị triệt căn bằng IMRT từ năm 2001 đến 2010. Với khoảng thời gian theo dõi trung bình là 10,8 năm, thấy có 290 ca ung thư thứ hai, với tỉ lệ mắc thô là 9,2%. Nguy cơ ung thư ở những người sống sót sau ung thư vòm họng cao hơn 90% so với dân số nói chung [SIR, 1,9; khoảng tin cậy 95% (CI), 1,7-2,2], với AER (*absolute*

excess risks) là 52,1 (95% CI, 36,8-67,3) trên 10.000 người có nguy cơ. Nguy cơ ung thư tăng cao có ý nghĩa đã được quan sát thấy đối với khoang miệng, Sarcoma, hầu họng, xoang cạnh mũi, tuyến nước bọt, tuyến giáp, da và phổi. Tuổi cao, hút thuốc, tình trạng viêm gan B và xạ trị lại là những yếu tố dự đoán độc lập. Ung thư thứ hai chiếm 9,4% tổng số ca tử vong trong số những người sống sót của ung thư vòm họng trong thời gian nghiên cứu và tỉ lệ tử vong cụ thể của ung thư thứ hai trong 10 năm là 3,4%.

Zhang và cộng sự (2019) ¹⁶⁸ công bố kết quả nghiên cứu hồi cứu 6.377 ca ung thư vòm họng không di căn xa, chẩn đoán mới được xạ trị điều biến liều IMRT với có/không hóa trị từ tháng 1 năm 2003 đến tháng 6 năm 2013. Với thời gian theo dõi trung bình 62 tháng, 189 ca (3,0%) bị ung thư thứ hai. Nguy cơ tích lũy 1, 2, 3, 4 và 5 năm của ung thư thứ hai lần lượt là 0,4%, 0,9%, 1,6%, 2,2 và 2,6%. Thời gian trung bình từ khi bắt đầu xạ trị điều biến liều đến khi được chẩn đoán ung thư thứ hai là 37 tháng (khoảng từ 6 đến 102 tháng). Ở bệnh nhân mắc ung thư thứ hai, 14,3% bị ung thư thứ hai trong vòng 1 năm sau IMRT: 1-3 năm, 38,1%; 3-5 năm, 33,9%; và >5 năm, 13,7%. Ung thư phổi là ung thư thứ hai phổ biến nhất (50/6.377, 0,78%). Phân tích đa biến chứng minh giới tính (nam giới, tăng 64%), tuổi tác (≥ 50 tuổi, tăng 68%) và tiền sử hút thuốc (tăng 41%) là những yếu tố nguy cơ có ý nghĩa thống kê ở nhóm ung thư thứ hai và ung thư thứ hai có liên quan đến tỉ lệ sống thêm toàn bộ kém hơn.

Chan và cộng sự (2016), ¹⁶⁹ công bố kết quả nghiên cứu từ dữ liệu của SEER với các hồ sơ được chẩn đoán ung thư vòm họng tại Hoa Kỳ giai đoạn 1973 đến 2005 cho thấy tăng nguy cơ mắc ung thư thứ hai là 47%. Với thời gian theo dõi trung bình và trung vị lần lượt là 91,3 và 59,0 tháng (từ 22,0 đến 133,2 tháng), các vị trí có nguy cơ tăng bao gồm khoang miệng và hầu họng (tỉ lệ mắc bệnh đã tiêu chuẩn hóa, standardized incidence ratio [SIR] = 7,11; khoảng tin cậy 95% [CI] = 5,21-9,49), thực quản (SIR = 3,50; 95% CI = 1,68–6,44), mũi, hốc mũi và tai giữa (SIR = 15,54; 95% CI = 5,70–33,83), và phổi và phế quản (SIR = 2,39; 95% CI = 1,91–2,96). Ung thư thứ hai tại tất cả các vị trí và tất cả các khối u đặc ung thư có

nguy cơ tăng đáng kể ở các mốc: 6 đến 11 tháng, 12 đến 59 tháng, 60 đến 119 tháng và từ 120 tháng trở lên. Trong khoang miệng, có nguy cơ tăng từ 12 đến 59 tháng (SIR =4,26; 95% CI= 1,38–9,95), 60 đến 119 tháng (SIR =6,81; 95% CI= 2,50–14,82), và 120 tháng (SIR= 10,07; 95% CI= 5,03–18,01). Ở họng cũng có nguy cơ gia tăng từ 60 đến 119 tháng (SIR= 11,04; 95% CI =3,59– 25,77) và 120 tháng (SIR =18,93; 95% CI =9,08– 34,82). Các bệnh ác tính nguyên phát thứ hai ở thực quản có nguy cơ tăng đáng kể từ 6 đến 11 tháng (SIR= 11,95; 95% CI =1,45-43,17). Mũi, hốc mũi và tai giữa có nguy cơ tăng đáng kể từ 6 đến 11 tháng (SIR= 43,03; 95% CI =1,09–239,74), 60 đến 119 tháng (SIR 5 19.64; 95% CI 5 2.38–70.96), và ≥ 120 tháng (SIR =15,00; 95% CI=1,82–54,18). Phổi và phế quản có nguy cơ tăng đáng kể từ 12 đến 59 tháng (SIR =2,49; 95% CI =1,65-3,59), 60 đến 119 tháng (SIR=3,08; 95% CI= 2,05–4,45), và ≥ 120 tháng (SIR= 1,81; 95% CI=1,15–2,72). Đối với các bệnh ung thư liên quan đến giới tính, ung thư vú ở phụ nữ có nguy cơ tăng đáng kể ở ≥ 120 tháng (SIR= 2,15; 95% CI= 1,18–3,61). Cả khoang miệng và bệnh ác tính nguyên phát thứ hai hầu họng đều cho thấy xu hướng tăng nguy cơ mắc bệnh ác tính nguyên phát thứ hai càng lớn khi tăng thời gian từ sau chẩn đoán ung thư vòm họng. Các tác giả cho rằng, nguy cơ ung thư thứ hai ở khoang miệng và họng tăng lên từ 5 năm trở lên được chẩn đoán ung thư vòm có thể do hiệu ứng sau điều trị lần đầu. Ngoài ra, nguy cơ ung thư thứ hai tăng lên từ 60 đến 119 tháng sau khi chẩn đoán đến ≥ 120 tháng sau ung thư vòm họng. Các yếu tố nguy cơ môi trường khác, như thuốc lá, cá muối và các yếu tố di truyền, có thể tiếp tục góp phần vào nguy cơ khoang miệng và hầu họng này ung thư biểu mô như một bệnh ác tính nguyên phát thứ hai.

Chow và cộng sự (2019) ¹⁷⁰ công bố nghiên cứu hồi cứu trên 780 ca ung thư vòm họng được điều trị bằng IMRT (từ tháng 2 năm 2003 đến tháng 9 năm 2011). Với thời gian theo dõi trung bình 7,5 năm, có 51 ca ung thư thứ hai (6,7%), 22 ca (43,1%) xảy ra ở vị trí trong thể tích tia. Ung thư lưỡi (31,8%) và sarcomas vùng đầu cổ (31,8%) là các ung thư thứ hai phổ biến nhất. Độ tuổi [tỉ lệ nguy hiểm (HR), 1.051; khoảng tin cậy 95% (CI), 1.025-1.078] và tình trạng hút thuốc (HR,

1.755; 95% CI, 1.002-3.075) là các yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến sự phát triển của ung thư thứ hai. Tỷ lệ sống chung trung bình sau khi chẩn đoán ung thư thứ hai là 2,9 năm. Nguy cơ ung thư tăng 84% (SIR, 1,84; CI 95% , 1,37-2,42) so với dân số nói chung. Nguy cơ tăng ung thư thứ hai đáng kể đã được quan sát thấy đối với sarcoma, lưỡi, hầu họng, tuyến tiền liệt và ung thư gan. Nguy cơ rủi ro cao hơn sau theo dõi 5 năm.

4.2. Chất lượng cuộc sống ở người bệnh ung thư vòm mũi họng sau điều trị

4.2.1. Chất lượng cuộc sống cốt lõi, EORTC QLQ-C30

4.2.1.1. Chất lượng cuộc sống tổng thể

Điểm trung bình chất lượng cuộc sống tổng thể trong nghiên cứu này đạt 62,9. Điểm này ở dân số chung là $66,1 \pm 21,7$ ($n= 15.386$ tại 13 quốc gia châu Âu, Canada và Hoa Kỳ)¹⁰⁷. Trước điều trị ung thư vòm là: 51,5 ($n=347$) hoặc 69,84 ($n=501$)^{121, 122}. Thêm nữa, trên một nhóm 73 người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 74 ($n=73$)¹⁷¹. Mặt khác, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 56,7¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 52 và 63 tương ứng với bệnh sử đã từng tia không IMRT ($n=142$) và IMRT($n=100$) ($p < 0,01$)¹⁷².

Các kết quả trên đều cho thấy chất lượng cuộc sống tổng thể của người bệnh ung thư vòm thấp hơn so với người khỏe mạnh bình thường và tăng hơn tại thời điểm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên. Những người có tiền sử điều trị ung thư vòm thì CLCS kém hơn những người có tiền sử ung thư đầu cổ khác.

4.2.1.2. Chức năng thể chất (Physical functioning)

Điểm trung bình CLCS về chức năng thể chất trong nghiên cứu này đạt 83,7, cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Theo một số nghiên cứu, điểm CLCS về chức năng thể chất trước điều trị ung thư vòm là: 90,2 ($n=347$) hoặc 94,07 ($n=501$)^{121, 122}. Bên cạnh đó, trên một nhóm 73 người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 88¹⁷¹. Ngoài ra, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không

IMRT) đạt 86,6¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 84 và 90 tương ứng với bệnh sử đã từng tia không IMRT (n=142) và IMRT(n=100) (p =0,02)¹⁷².

Từ năm 2016, Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA)¹¹⁸ đã khuyến nghị sử dụng ba khái niệm được xác định rõ ràng với tác dụng của phương pháp điều trị đối với bệnh nhân: biến cố bất lợi, chức năng thể chất và, khi thích hợp, đo lường các triệu chứng chính của bệnh.

Theo kết quả từ nghiên cứu tổng quan hệ thống (2016)¹⁷³ cho thấy can thiệp vận động thể chất là khả thi, an toàn và có lợi trong việc làm trung gian ung thư và biến cố bất lợi của điều trị. Có bằng chứng ban đầu hỗ trợ lợi ích của các can thiệp hoạt động thể chất cho bệnh nhân ung thư đầu và cổ, cả trong và sau khi điều trị. Tuy nhiên, do các nghiên cứu không đồng nhất về thiết kế cũng như chất lượng nên cần các nghiên cứu sâu thêm trong tương lai để xác định lợi ích của các can thiệp hoạt động thể chất khác nhau và tác động của chúng đối với bệnh nhân bị ung thư đầu và cổ khác nhau.

Với người sống sau điều trị ung thư đầu cổ, hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (2016)¹⁷⁴ cũng đã khuyến cáo các bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu nên khuyên những người sống sau ung thư đầu cổ tham gia vào các hoạt động thể chất thường xuyên, cụ thể: a) nên tránh việc không hoạt động và trở lại các hoạt động hàng ngày bình thường càng sớm càng tốt sau khi chẩn đoán; b) nên hướng đến ít nhất 150 phút tập thể dục aerobic vừa phải hoặc 75 phút mỗi tuần với bài tập nâng cao (*vigorous aerobic*); (c) nên bao gồm bài tập kháng lực (*strength training exercises*) ít nhất 2 ngày/tuần.

4.2.1.3. Chức năng vai trò (*Role functioning*)

Điểm trung bình chức năng vai trò trong nhóm nghiên cứu này đạt 78,6. Điểm chức năng vai trò ở dân số chung là $84,3 \pm 24,6$ (n= 15.386)¹⁰⁷. Điểm trung bình chức năng vai trò trước điều trị ung thư vòm có thể đạt 92,8 (n=347) hoặc 93,88 (n=501)^{121, 122}. Ở nhóm người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm, điểm này đạt 86 (n=73)¹⁷¹. Thêm nữa, ở 242 ca có sống thêm không

bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 89,1¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 88 với xạ trị không IMRT (n=142) và 91 IMRT (n=100) (p = 0,28)¹⁷². Có thể thấy, điểm trung bình về chức năng vai trò (ở những người có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên) có giảm ít (-14 đến -7 điểm)¹⁷⁵. Điểm này cũng khác “ở mức độ vừa” (“moderate”- cách biệt khoảng 10-20 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên ở các nghiên cứu trên¹⁷⁶

Thuật ngữ “vai trò” (Role) bắt đầu xuất hiện trong các tài liệu khoa học hành vi ngay từ năm 1920 và sau đó là sự gia tăng nhanh chóng việc sử dụng nó trong các lĩnh vực khác nhau. Trong lĩnh vực đo lường kết quả, một định nghĩa thực dụng hơn đã được chấp nhận và chức năng vai trò được sử dụng để chỉ năng lực của một cá nhân trong việc thực hiện các hoạt động đặc trưng cho độ tuổi cụ thể và trách nhiệm xã hội cụ thể.¹⁷⁷

Chức năng vai trò như một cấu trúc cốt lõi của chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQOL) bao gồm các khía cạnh của vai trò nghề nghiệp và xã hội liên quan đến bệnh nhân trong tất cả các giai đoạn điều trị cũng như cho những người sống sau điều trị. Tuy nhiên, trong bối cảnh nghiên cứu kết quả sức khỏe, các nhà nghiên cứu đã cho rằng, cần tập trung vào các khía cạnh của chức năng vai trò bị ảnh hưởng bởi tình trạng sức khỏe và điều trị. Chúng bao gồm năng suất làm việc, có khả năng chăm sóc bản thân và có vai trò trong các mạng xã hội tức thời và mở rộng. Việc sử dụng định nghĩa này khác nhau giữa các công cụ đo lường nhưng thông thường chúng tách biệt nghề nghiệp (ví dụ: công việc) khỏi các khía cạnh xã hội của hoạt động và đánh giá chúng trên các lĩnh vực riêng biệt. Cách tiếp cận này được áp dụng bởi hai bảng câu hỏi HRQOL được sử dụng rộng rãi nhất trong ung thư học, FACT-G (Đánh giá chức năng của liệu pháp điều trị ung thư - Tổng quát) và EORTC QLQ-C30. Mặc dù có sự thống nhất về khái niệm tổng thể, các vấn đề thường được đề cập trong đo lường chức năng vai trò khá đa dạng, từ câu hỏi về hiệu quả công việc đến câu hỏi về chấp nhận bệnh tật.

Đồng thời, các định nghĩa rất hẹp về chức năng vai trò, ví dụ chỉ tập trung vào các giới hạn về thể chất hoặc các câu hỏi rất cụ thể như giảm giờ làm việc được coi là điểm yếu của các thang đo chức năng vai trò hiện có¹⁷⁸.

4.2.1.4. Chức năng cảm xúc (*Emotional functioning*)

Điểm trung bình chức năng cảm xúc trong nhóm nghiên cứu này đạt 78,6. Điểm chức năng cảm xúc ở dân số chung là $74,2 \pm 24,7$ (n= 15.386)¹⁰⁷. Nghiên cứu trên nhóm người bệnh trước điều trị ung thư vòm là: 76,3 (n=347) hoặc 84,21 (n=501)^{121, 122}. Trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm, nghiên cứu cho thấy điểm này là 83 (n=73)¹⁷¹. Trong nghiên cứu 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT), điểm này đạt 78,4¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 76 không IMRT (n=142) và 83 IMRT(n=100) ($p < 0,01$)¹⁷².

Cũng tương tự các yếu tố trên, điểm trung bình về chức năng cảm xúc (ở những người có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên) có giảm ít (-12 đến -3 điểm)¹⁷⁵ so với quần thể dân số chung và so với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên ở các nghiên cứu trên¹⁷⁶.

Chức năng cảm xúc được khái niệm hóa dựa trên mô hình của Ferrans và cộng sự (2005), là nhận thức của người đó về cảm giác căng thẳng, lo lắng, bồn chồn (*tense, worried, nervous*), cáu kỉnh hoặc buồn bã - các khía cạnh cảm xúc của trầm cảm, lo lắng hoặc đau khổ¹⁷⁹. Tuy nhiên, theo thông lệ, trong bộ công cụ QLQ-C30 chức năng cảm xúc (EF4) được đánh giá theo thang đo bốn mục về mức trầm cảm, lo lắng và đau khổ chung (*depression, anxiety, and general distress*)¹⁸⁰.

Mặt khác, trong một phân tích tổng hợp nhằm xác định biện pháp tối ưu để đánh giá lo lắng và trầm cảm trên người bệnh ung thư đầu cổ (Shunmugasundaram và cộng sự, 2020)¹⁸¹, các tác giả đã thẩm định tổng cộng có chín thang đo mức độ lo âu và 12 thang đo mức độ trầm cảm đã được thẩm định. Trong đó 3 thang

đo lo lắng và 7 thang đo trầm cảm đã thiết lập điểm giới mốc phân định trong lâm sàng (clinical cut-offs) trên quần thể người bệnh ung thư.

Về đau khổ tâm lý, NCCN (2002) định nghĩa là “*một trải nghiệm cảm xúc khó chịu do một cảm giác khó chịu về tâm lý (nhận thức, hành vi, cảm xúc), xã hội và/hoặc tinh thần có thể cản trở khả năng đối phó với bệnh ung thư, các triệu chứng thể chất và điều trị của nó*”¹⁸². Đến nay, NCCN (version 3.2019, NCCN) cũng dành riêng một mục để hướng dẫn sàng lọc, quản lý đau khổ tâm lý trên người bệnh ung thư¹⁸³.

Hội ung thư đầu cổ Hoa Kỳ khuyến cáo rằng các bác sĩ lâm sàng chăm sóc người bệnh xử trí về đau khổ/trầm cảm/lo lắng¹⁷⁴: a) nên đánh giá những người sống sau điều trị ung thư đầu cổ về đau khổ, trầm cảm, và/hoặc lo lắng định kỳ (3 tháng sau khi điều trị và ít nhất là hàng năm), lý tưởng nhất là đánh giá người bệnh bằng bộ dụng cụ sàng; b) nếu người bệnh có dấu hiệu đau khổ, trầm cảm hoặc lo lắng thì sẽ được tư vấn ngay tại chỗ và/hoặc được lý trị liệu và/hoặc giới thiệu đến nơi có các nguồn lực tâm lý học và sức khỏe tâm thần phù hợp và c) nên giới thiệu những người sống sau ung thư đầu cổ cho các chuyên gia sức khỏe tâm thần về khía cạnh chất lượng cuộc sống cụ thể mà người bệnh đang quan tâm, chẳng hạn như nhân viên xã hội về các vấn đề như tài chính và thách thức việc làm hoặc các chuyên gia cai nghiện nếu có lạm dụng chất gây nghiện.

4.2.1.4. Chức năng nhận thức (Cognitive functioning)

Điểm trung bình chức năng nhận thức nghiên cứu này đạt 78,1. Trong khi đó, điểm chức năng nhận thức ở dân số chung là $84,8 \pm 21,3$ (n= 15.386)¹⁰⁷. Điểm chức năng nhận thức trước điều trị ung thư vòm là: 84,5 (n=347) hoặc 88,39 (n=501)^{121, 122}. Ghi nhận trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 83 (n=73)¹⁷¹. Mặt khác, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 77¹¹⁷. Trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 73 với tia không IMRT (n=142) và 81 IMRT(n=100) (p < 0,01)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống theo thời gian, điểm trung bình về chức năng nhận thức giảm ít so với dân số chung (ít: -7 đến -1) và giảm ít/ hoặc vừa so với trước điều trị- lấy mốc là các nghiên cứu khác (ít: -7 đến -1, vừa: < -7)¹⁷⁵. Điểm này cũng khác đến mức “một ít” (“a little”-cách biệt khoảng 5-10 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên ở các nghiên cứu trên¹⁷⁶. Chưa đủ bằng chứng giải thích có khác biệt ở mức vậy.

Định nghĩa về suy giảm nhận thức cũng không nhất quán trong các nghiên cứu, bất kể thiết kế nghiên cứu nào¹⁸⁴. Do đó, tỉ lệ mắc suy giảm nhận thức trong các nghiên cứu rất khác nhau do định nghĩa và sử dụng các nhóm so sánh (nhóm lấy làm chuẩn) khác nhau.

Fernandes và cộng sự (2019)¹⁸⁵ công bố tổng quan tài liệu đánh giá các chương trình phục hồi nhận thức nhằm cải thiện chức năng nhận thức cho những ca bị ung thư (không thuộc hệ thần kinh trung ương). Kết quả tổng hợp từ 19 nghiên cứu (1124 ca) cho thấy tất cả các nghiên cứu tìm thấy những cải tiến trên ít nhất một biện pháp nhận thức (đánh giá dựa trên hiệu suất, *performance-based* hoặc bệnh nhân tự báo cáo). Về mục tiêu, cải thiện trí nhớ thường được báo cáo nhiều nhất, tiếp theo là các chức năng điều hành (*executive function*) và tốc độ xử lý thông tin (*processing speed*). Về chất lượng phương pháp, các nghiên cứu thường cung cấp mô tả rõ ràng về những người tham gia và can thiệp. Tuy nhiên, theo tác giả, những hạn chế bao gồm thiếu thuật ngữ chuẩn hóa cho các can thiệp, sự khác biệt trong các biện pháp đo lường và báo cáo thống kê không đầy đủ. Các tác giả kết luận rằng các bằng chứng có sẵn hỗ trợ thực hiện lâm sàng phục hồi nhận thức để cải thiện chức rối loạn năng nhận thức liên quan đến ung thư, với công việc tiếp theo trong việc phát triển chương trình, phổ biến và khả thi được khuyến nghị. Các tác giả cho rằng họ đã cung cấp các khuyến nghị cụ thể để tạo điều kiện cho nghiên cứu và hội nhập trong tương lai trong lĩnh vực này: đó là sử dụng các đánh giá tâm lý-thần kinh (*Neuropsychological tests*), đo lường bằng các phương pháp người bệnh tự báo cáo (*Self-report measures*), mô tả toàn diện

về các phân tích thống kê và báo cáo dữ liệu đầy đủ, sử dụng học máy về các thuật ngữ hồi phục nhận thức... Nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào tính khả thi của việc triển khai trong các cơ sở lâm sàng.

Về vai trò của thuốc kích thích tâm thần (*psychostimulants*) đối với suy giảm nhận thức ở những người bệnh sống sau điều trị ung thư, tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp đánh giá mức độ bằng chứng của chúng của Miladi và cộng sự (2019)¹⁸⁶. Công bố này dựa trên kết quả 6 thử nghiệm lâm sàng (ba nghiên cứu về methylphenidate và ba modafinil, với tổng số 244 và 146 bệnh nhân, tương ứng). Kết quả cho thấy các thuốc kích thích tâm thần đã không cải thiện chất lượng cuộc sống và không có mối liên quan với nhiều biến cố bất lợi. Các tác giả kết luận rằng, cho đến nay, có hạn chế bằng chứng để ước tính tính hữu ích (hoặc thiếu) của các chất kích thích tâm thần về chức năng nhận thức trong quần thể những người sống sau điều trị ung thư.

Cả NCCN (phiên bản Survivorship, Version 2.2020)¹⁸⁷ và hướng dẫn dành cho người bệnh sống sau ung thư đầu cổ của hội ung thư đầu cổ Hoa Kỳ (2016)¹⁷⁴ cũng như hướng dẫn đều không có hướng dẫn thực hành về chức năng nhận thức.

4.2.1.5. Hoạt động xã hội/chức năng xã hội (*Social functioning*)

Điểm trung bình chức năng xã hội nghiên cứu này đạt 65,4. Điểm chức năng xã hội ở dân số chung là $86,2 \pm 24,1$ ($n=15.386$)¹⁰⁷. Các nghiên cứu với thang đo tương tự cho thấy, trước điều trị ung thư vòm là: 77,9 ($n=347$) hoặc 75,82 ($n=501$)^{121, 122}. Ở người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm, điểm trung bình chức năng xã hội đạt 85 ($n=73$)¹⁷¹. Mặt khác, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 78,8¹¹⁷. Công bố trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 74 với xạ trị không IMRT ($n=142$) và 86 với xạ trị IMRT ($n=100$) ($p < 0,01$)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống theo thời gian, điểm trung bình về chức năng xã hội giảm ở mức trung bình so với dân số chung và trước điều trị (trung bình: < -11)¹⁷⁵. Điểm này cũng kém đến mức “vừa”

"moderate" – thay đổi từ 10 đến 20 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên ở các nghiên cứu trên¹⁷⁶. Cần thêm các nghiên cứu chuyên biệt để diễn giải khác biệt này.

“*Tổng quan tài liệu: các yếu tố quyết định chức năng xã hội ở thanh thiếu niên và thanh niên mắc bệnh ung thư*” (2021)¹⁸⁸ đã xem xét trên tổng cộng 37 công bố (tiếng Anh) đánh giá yếu tố quyết định chức năng xã hội ở người bệnh ung thư trong nhóm 13-40 tuổi và thấy rằng có nhiều định nghĩa và thước đo về chức năng xã hội khác nhau, cũng như các yếu tố liên quan đến chức năng xã hội khác nhau (dựa trên các định nghĩa). Các yếu tố thường liên quan đến giảm chức năng xã hội bao gồm tình trạng điều trị (tiếp nhận hoặc điều trị xong), hoạt động thể chất kém, trầm cảm, hình ảnh cơ thể tiêu cực, bị so sánh xã hội (*engaging in social comparisons*), kỳ thị xã hội/văn hóa xung quanh bệnh ung thư và mệt mỏi. Tăng cường hoạt động xã hội thường được kết hợp với hỗ trợ xã hội và chất lượng/sự phù hợp với lứa tuổi của dịch vụ chăm sóc.

4.2.1.6. *Chất lượng cuộc sống liên quan tới mệt mỏi*

Điểm trung bình chất lượng cuộc sống khi đánh giá mệt mỏi trong nghiên cứu của chúng tôi nghiên cứu này đạt 33,7, trong khi điểm mệt mỏi ở quần thể dân số chung là $29,5 \pm 25,5$ (n= 15.386)¹⁰⁷. Theo một số nghiên cứu khác, trước điều trị ung thư vòm là: 24,2 (n=347) hoặc 17,25 (n=501)^{121, 122}; trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 23 (n=73)¹⁷¹. Mặt khác, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 27,3¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 31 với tia không IMRT (n=142) và 21 với xạ trị IMRT(n=100) (p < 0,01)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống theo thời gian, điểm trung bình về mệt mỏi tăng ở mức trung bình so với dân số chung và trước điều trị (trung bình: < -15 đến -10)¹⁷⁵, thay đổi đến mức “vừa” "moderate" – thay đổi từ 10 đến 20 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên ở các nghiên cứu trên¹⁷⁶. Có lẽ là do nghiên cứu này chỉ

toàn ca được điều trị tia không IMRT, nhưng đây chỉ mang tính nhận xét ban đầu, chưa đủ dữ kiện để kết luận.

Về tổng thể, dữ liệu về mức độ phổ biến của mệt mỏi sau điều trị ung thư đầu cổ còn hạn chế¹⁸⁹. Mặt khác, hướng dẫn chẩn đoán và quản lý mệt mỏi ở những người sống sau điều trị mới chỉ dành cho bệnh nhân ung thư nói chung, không có hướng dẫn bài chuyên biệt dành cho bệnh nhân ung thư đầu cổ¹⁹⁰. Trong công bố năm 2019 của Bossi và cộng sự¹⁸⁹ trên 129 ca ung thư đầu cổ đã hoàn thành điều trị từ 1 năm trở lên (sống thêm không bệnh và không có ung thư thứ hai), đánh giá bằng thang đo BFI (*Brief Fatigue Inventory*) cho thấy tỷ lệ mệt mỏi mức độ nhẹ ở 67%, trung bình ở 11% và nghiêm trọng ở 7%.

Mệt mỏi mạn tính được xác định bởi mức độ mệt mỏi cao và/hoặc suy giảm trí nhớ và liên tục kéo dài từ sáu tháng trở lên¹⁹¹. Đối với hầu hết những người bị ảnh hưởng, mệt mỏi mạn tính có tác động tiêu cực đến hoạt động hàng ngày và năng lực làm việc, và có thể dẫn đến giảm đáng kể chất lượng cuộc sống¹⁹² (3).

Mệt mỏi liên quan đến ung thư không có mã bệnh tật chẩn đoán trong ICD 10 và không có tiêu chí được thiết lập để phân loại mệt mỏi liên quan đến ung thư là một tình trạng riêng biệt¹⁹³. Mệt mỏi liên quan đến ung thư có thể được xác định như một cảm giác chủ quan của sự mệt mỏi, yếu đuối hoặc thiếu năng lượng (theo hiệp hội chăm sóc giảm nhẹ châu Âu 2008)¹⁹⁴ hoặc như một sự mệt mỏi, cảm giác chủ quan dai dẳng về sự mệt mỏi về thể chất, cảm xúc và/hoặc nhận thức không tương xứng với mức độ hoạt động^{190, 195} (theo hướng dẫn từ ASCO 2014 và hiệp hội tâm lý ung thư Canada 2015). Mặc dù mệt mỏi cũng là một triệu chứng chính của hội chứng mệt mỏi kinh niên (ME - *Myalgic encephalomyelitis*), được xác định bởi sự hiện diện của triệu chứng, ví dụ như đau cơ xương khớp, phản nản về đường tiêu hóa và/hoặc nổi hạch¹⁹⁶.

Các bảng câu hỏi khác nhau đã được sử dụng để nghiên cứu tỉ lệ mệt mỏi sau ung thư điều trị¹⁹⁷, gây khó khăn cho việc so sánh kết quả của các nghiên cứu khác nhau. Bảng câu hỏi mệt mỏi (Fatigue Questionnaire-FQ), tự đánh giá, đo lường mức độ mệt mỏi về thể chất và tinh thần cũng như cả về thời gian¹⁹¹. Do

đó, bảng câu hỏi này được khuyến nghị khi đánh giá đa chiều, lập bản đồ mệt mỏi mãn tính ở những người sống sót sau ung thư¹⁹⁷.

Về quản lý mệt mỏi, tổng quan hệ thống của Corbett TK và cộng sự (2019)¹⁹⁸ đã đánh giá hiệu quả của các can thiệp tâm lý đối với mệt mỏi trên người sống sau điều trị ung thư (bệnh chính ổn định). Kết quả tổng hợp từ 33 biện pháp can thiệp với tổng số 4525 ca. Hầu hết các can thiệp tập trung vào các chiến lược định hướng tâm lý liệu pháp, chánh niệm, nhận thức hoặc hành vi.

Năm 2018, Kessels và cộng sự¹⁹⁹ công bố tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp dựa trên 11 thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác động của các can thiệp tập thể dục đối với mệt mỏi liên quan đến ung thư (CRF- *cancer-related fatigue*) ở những người sống sót sau ung thư, so với các đối chứng can thiệp không tập thể dục. Nhóm tác giả kết luận rằng tập thể dục cải thiện mệt mỏi liên quan đến ung thư với hệ số ảnh hưởng lớn (*large effect sizes*) (Cohen's d 0,605, CI 95% 0,235–0,975) mà không có sự khác biệt đáng kể giữa các loại ung thư. Bài tập thể dục Aerobic ($\Delta = 1,009$; CI 0,222–1,797) cho thấy hiệu quả lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với kết hợp các bài tập Aerobic và tập thể dục đề kháng (*resistance exercises*) ($\Delta = 0,341$, CI 0,129–0,552). Các phân tích Moderator và hồi quy tổng hợp (meta-regression) cho thấy sự tuân thủ cao mang lại những cải thiện tốt nhất.

Năm 2021, Johns và cộng sự²⁰⁰ công bố đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp này được thiết kế để xác định hiệu quả của các can thiệp dựa trên chánh niệm (*mindfulness-based-MBI*) trong cải thiện kết quả liên quan đến mệt mỏi ở những người trưởng thành sống sau điều trị ung thư. Dựa trên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, kết quả phân tích cho thấy chánh niệm làm giảm mệt mỏi đáng kể so với nhóm chứng ở sau can thiệp ($g = 0,60$; 95 % CI [0,36; 0,83]) và lần theo dõi đầu tiên ($g = 0,42$, 95 % CI [0,20; 0,64]). Tương tự, chánh niệm cải thiện đáng kể sinh lực (*vitality/vigor*) sau can thiệp ($g = 0,39$; 95 % CI [0,25; 0,52]) và lần theo dõi đầu tiên ($g = 0,35$; 95 % CI [0,03; 0,67]). ($g = 0,39$, 95% CI [0,25, 0,52]). Các tác giả rằng có nhiều hứa hẹn về ứng dụng trong việc cải thiện mệt mỏi và sinh lực ở những người sống sót sau ung thư.

Tài liệu đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ (American Head and Neck Society) năm 2020¹⁵⁴, khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ, mục mệt mỗi chỉ viết khoảng 316 từ, kết luận là “*Cần nhắc việc đánh giá các nguyên nhân chính gây sự mệt mỏi bởi nhóm chăm sóc đa ngành.*”

4.2.1.7. Chất lượng cuộc sống liên quan tới vấn đề tài chính

Điểm trung bình về vấn đề tài chính nghiên cứu này đạt 33,9. Điểm vấn đề tài chính ở dân số chung là $10,6 \pm 23,6$ (n= 15.386)¹⁰⁷. Theo một số nghiên cứu khác, trước điều trị ung thư vòm là: 25,1 (n=347) hoặc 31,27 (n=501)^{121, 122}. Thêm nữa, trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 10 (n=73)¹⁷¹. Mặt khác, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 23,2¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 25 với xạ trị không IMRT (n=142) và 21 với xạ trị IMRT(n=100) (p =0,21)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống theo thời gian, điểm trung bình về vấn đề tài chính tăng ở mức trung bình so với dân số chung và trước điều trị (trung bình: <-10)¹⁷⁵; kém đến mức “vừa” (“moderate” – thay đổi từ 10 đến 20 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên ở các nghiên cứu trên¹⁷⁶. Điểm này có lẽ liên quan đến chính sách bảo hiểm y tế và trợ cấp của chính phủ. Các nghiên cứu trên thực hiện ở Thụy Điển và Đài Loan, nơi có một số chỉ số về hai yếu tố trên tốt hơn Việt Nam.

Năm 2017, Altice và cộng sự²⁰¹ công bố tổng quan hệ thống cho thấy 40% đến 50% bệnh nhân ung thư Hoa Kỳ trải qua các yếu tố gây căng thẳng về vật chất hoặc tâm lý liên quan đến loại khó khăn tài chính ở bệnh nhân ung thư. Kết quả là, gánh nặng tài chính tổng thể do ung thư - bao gồm chi phí chăm sóc trực tiếp, chi phí gián tiếp (ví dụ: mất việc làm, thu nhập và tiết kiệm) và sự đau khổ do những căng thẳng tài chính này do chăm sóc ung thư - hiện thường được thừa nhận là mối quan tâm ưu tiên mà bệnh nhân Hoa Kỳ cũng như các nhà cung cấp ung thư chăm sóc họ phải đối mặt.

Năm 2017, Shih và cộng sự²⁰² công bố một tổng quan đánh giá giao tiếp về chi phí trong ung thư: thái độ của bệnh nhân, sự chấp nhận của nhà cung cấp. Nhóm tác giả dẫn lại sự kiện năm 2009, Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ đã công bố tuyên bố hướng dẫn đầu tiên về chi phí chăm sóc ung thư, khẳng định rằng trao đổi thẳng thắn về chi phí giữa bệnh nhân-bác sĩ là một thành phần quan trọng của chăm sóc chất lượng cao. Kết quả là từ 15 công bố ở 12 nghiên cứu cho thấy rằng trao đổi về chi phí được mong muốn bởi >50% bệnh nhân trong các nhóm nghiên cứu tương ứng, chỉ có <33% bệnh nhân trong các nghiên cứu đó đã thực sự thảo luận về chi phí với bác sĩ của họ. Các tài liệu về sự chấp nhận của bác sĩ chỉ ra rằng, mặc dù 75% bác sĩ coi các cuộc thảo luận về chi phí tự trả với bệnh nhân là trách nhiệm của họ, <30% cảm thấy thoải mái với thảo luận như vậy. Khi được hỏi về việc liệu trao đổi về chi phí có thực sự diễn ra trong thực tế của họ hay không, tỉ lệ phần trăm được báo cáo bởi các bác sĩ dao động lớn từ <10% đến >60%. Dữ liệu cho thấy trao đổi về chi phí có liên quan đến sự hài lòng của bệnh nhân được cải thiện, chi phí tự trả thấp hơn và khả năng không tuân thủ thuốc cao hơn; không có nghiên cứu nào thiết lập quan hệ nguyên nhân – hậu quả. Cả bệnh nhân và bác sĩ đều bày tỏ nhu cầu mạnh mẽ về thông tin chính xác, dễ tiếp cận và minh bạch về chi phí chăm sóc ung thư.

Năm 2019, Smith và cộng sự²⁰³ công bố đánh giá hệ thống và phân tích phân tích tổng hợp trên tổng cộng 74 nghiên cứu quan sát về gánh nặng tài chính ở 598.751 ca đã được chẩn đoán bị ung thư. Kết quả phân tích cho thấy, trong đó 49% số ca có gánh nặng tài chính về vật chất hoặc tâm lý (95% CI, 41%-56%). Các yếu tố dự báo kinh tế xã hội về gánh nặng tài chính tồi tệ hơn khi điều trị là thiếu bảo hiểm y tế, thu nhập thấp hơn, thất nghiệp và tuổi trẻ hơn khi được chẩn đoán ung thư. So với những bệnh nhân có bảo hiểm y tế, những người không có bảo hiểm cho thấy tỉ lệ gánh nặng tài chính cao gấp đôi (pooled odds ratio [OR], 2,09; 95% CI, 1,33-3,30). Gánh nặng tài chính nặng nề nhất trong giai đoạn đầu điều trị ung thư, không khác biệt tùy theo vị trí bệnh và có liên quan đến chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe (HRQoL) kém hơn và tỉ lệ mắc bệnh ung

thư nhưng không tuân thủ cao gần gấp đôi (pooled OR; 1,70; 95% CI; 1,13-2,56). Trong phân tích tổng hợp này, chỉ có một nghiên cứu duy nhất chứng minh mối liên quan với việc tăng tỉ lệ tử vong.

Thuật ngữ độc tính tài chính (*financial toxicity* -FT) được sử dụng để mô tả sự khủng hoảng tài chính hoặc khó khăn liên quan đến ung thư và điều trị²⁰⁴. Năm 2019, Chan và cộng sự đã công bố một tổng quan hệ thống từ 9 nghiên cứu với tổng cộng 11.544 ca sống sau điều trị ung thư. Trong số chín nghiên cứu này, tám nghiên cứu có chất lượng cao. Các tác giả kết luận rằng, có mối liên hệ tương đối rõ ràng tồn tại giữa độc tính về tài chính và các triệu chứng tâm lý. Các bác sĩ lâm sàng nên thường xuyên sàng lọc, đánh giá và quản lý sự đau khổ về cảm xúc có thể được quy cho độc tính về tài chính. Mặc dù con đường nhân quả không được biết đến, các nghiên cứu can thiệp trong tương lai nhằm giảm thiểu hoặc ngăn ngừa độc tính về tài chính nên đánh giá các triệu chứng tâm lý là kết quả thứ cấp. Người ta biết rất ít về mối quan hệ giữa độc tính về tài chính và các triệu chứng thể chất. Nghiên cứu trong tương lai nên khắc phục những hạn chế về phương pháp luận bằng cách kết hợp thu thập dữ liệu theo chiều dọc, sử dụng các phương pháp tiếp cận hỗn hợp và tính đồng nhất của các mẫu.

Năm 2019, Massa và cộng sự²⁰⁵ công bố một nghiên cứu từ trên tổng cộng có 16 771 ca sống sau điều trị ung thư tại Hoa Kỳ. Kết quả là tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $62,3 \pm 18,9$ tuổi; 9006 [53,7%] ca nữ) bị ung thư được nghiên cứu. So với những bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác, bệnh nhân ung thư đầu cổ thường là người thuộc chủng tộc/dân tộc thiểu số, nam giới, nghèo, được bảo hiểm công (publicly insured) và ít học hơn, với tình trạng sức khỏe tâm thần và tổng quát thấp hơn. Chi phí y tế trung bình hàng năm (8384\$ so với 5978\$; chênh lệch, 2406\$; 95% CI, 795\$- 4017\$) và chi phí xuất túi tương đối (*relative out-of-pocket expenses*) (3,93% so với 3,07%; khác biệt, 0,86%; 95% CI, 0,06%-1,66%) cao hơn ở bệnh nhân ung thư đầu cổ so với bệnh nhân bị các bệnh ung thư khác. Trong số những bệnh nhân bị ung thư đầu cổ, chi phí trung bình ở người châu Á thấp hơn so với người da trắng (5359\$ so với 10 078\$; chênh lệch, 4719\$; 95%

CI, 1481\$- 7956\$]), người phương Tây (*Westerners*) (8094\$) và người Trung Tây (*Midwesterners*) (5656\$) so với người Tây Bắc (*Northwesterners*) (10549\$), và những người có tình trạng sức khỏe tốt hơn (16 990\$ ở những người có sức khỏe kém so với 6714\$ cho những người có sức khỏe tốt (*excellent health*). Chi phí xuất túi tương đối cao hơn có liên quan đến thất nghiệp (5,13% đối với bệnh nhân có việc làm so với 2,35% đối với bệnh nhân thất nghiệp; chênh lệch, 2,78%; CI 95%, 0,6% -4,95%), bảo hiểm công (5,35% đối với người có bảo hiểm công so với 2,87% đối với những người có bảo hiểm tư nhân; chênh lệch, 2,48%; CI 95%, -0,6% đến 5,55%), nghèo đói (13,07% đối với bệnh nhân nghèo so với 2,06% đối với bệnh nhân thu nhập cao) và tình trạng sức khỏe kém hơn (10,2 % đối với những người có sức khỏe kém so với 1.58% đối với những người có sức khỏe tốt).

Công bố của Ma và cộng sự (2020) ²⁰⁶ công bố nghiên cứu hồi cứu trên nhóm ca bệnh ung thư đầu cổ tại Trung tâm điều trị toàn diện Ung thư Roswell Park (Roswell Park Comprehensive Cancer Center, New York - Hoa Kỳ). Bệnh nhân được xạ trị triệt căn hoặc bỏ trợ sau mổ từ năm 2003 đến 2017. Tất cả các ca này đã (tự báo cáo) có/không trước khi xạ trị được đưa vào phân tích. Với tổng cộng 284 ca đã được xạ trị triệt căn (n = 204; 71,8%) hoặc bỏ trợ (n =80; 28,2%). Hóa trị được sử dụng ở 237 ca (83,5%). Thời gian theo dõi trung vị là 39,9 tháng (Độ trải giữa 33,4- 51,3 tháng). Những khó khăn tài chính đáng kể (*Significant financial difficulties*) đã được báo cáo ở 41 ca (14,4%). Ở kết quả phân tích đa biến, những người gặp khó khăn về tài chính có liên quan đến tỉ lệ sống toàn bộ kém hơn (HR 1,81, p = 0,022) và sống thêm đặc hiệu bệnh (*cancer specific survival*) (HR 2,35; p = 0,002). Tổng cộng có 70 ca kết hợp với các đặc điểm cơ bản cân bằng tốt (*wellbalanced baseline characteristics*). Khó khăn tài chính vẫn liên quan đến tỉ lệ sống thêm toàn bộ kém hơn (66,1% so với 79,0% sau 3 năm, p = 0,048) và tỉ lệ sống thêm đặc hiệu bệnh (70,2% so với 81,4%; p = 0,036). Các tác giả kết luận rằng gần 15% bệnh nhân ung thư đầu cổ phải trải qua gánh nặng tài chính đáng kể và đó là một yếu tố tiên lượng không thuận lợi độc lập cho kết quả sống thêm toàn bộ.

Tài liệu đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ (American Head and Neck Society) năm 2020¹⁵⁴, khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ: Có thể được giới thiệu đến nhân viên xã hội và nhà tư vấn tài chính chuyên cho nhóm sống sau điều trị để điều hướng các chi phí chăm sóc sức khỏe liên quan đến chăm sóc sau điều trị.

4.2.1.8. Chất lượng cuộc sống liên quan tới điểm về đau

Điểm trung bình về đau nghiên cứu này đạt 24,4; ở dân số chung là $23,5 \pm 27,1$ (n= 15.386)¹⁰⁷. Theo một số nghiên cứu khác, trước điều trị ung thư vòm là: 16,9 (n=347) hoặc 12,28 (n=501)^{121, 122}. Thêm nữa, trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 12 (n=73)¹⁷¹. Mặt khác, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 18,7¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 21 với xạ trị không IMRT (n=142) và 15 với xạ trị IMRT (n=100) (p =0,05)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống theo thời gian, điểm trung bình về đau tăng ở mức trung bình so trước điều trị (trung bình: -20 đến -11)¹⁷⁵.; có sự khác biệt “chút ít” (“a little”-cách biệt khoảng 5-10 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên ở các nghiên cứu trên¹⁷⁶. Điểm trong nghiên cứu này thấp có lẽ trong nghiên cứu, tất cả các hồ sơ đều tia không IMRT, liều đến các mô lành cao hơn so với những người có tiền sử tia IMRT- biến cố bất lợi nói chung thấp hơn so với tia không IMRT.

Thông thường, ở người bệnh sống sau điều trị ung thư, đau có thể chuyển từ một vấn đề ngắn hạn sang mạn tính, tồn tại trong nhiều tháng hoặc nhiều năm²⁰⁷. Đau ở người sống sau khi điều trị có liên quan với sự xâm lấn khối u, phương pháp điều trị và các vấn đề kết hợp đồng thời trên người bệnh, bao gồm trầm cảm, phương pháp quản lý đau cấp tính, lạm dụng thuốc lá hoặc rượu^{208, 209}. Đau trên người có tiền sử điều trị ung thư nói chung, thường liên quan đến điều trị và tồn tại trong một số hội chứng riêng biệt: Hội chứng đau sau phẫu thuật (chẳng hạn

như mất cảm giác và chức năng), tổn thương thần kinh do bức xạ và thoái hóa xương, và bệnh thần kinh ngoại biên do hóa trị liệu^{210, 211}.

Năm 2018, Cramer và cộng sự²¹² nghiên cứu trên 175 ca với thời gian trung bình 6,6 năm sau khi chẩn đoán; đánh giá bằng thang đo chất lượng cuộc sống University of Washington Quality of Life (UW-QOL), bảng câu hỏi về sức khỏe bệnh nhân (*the 9-item Patient Health Questionnaire*; PHQ-9) đánh giá trầm cảm, đánh giá lo âu qua bộ đánh giá rối loạn lo âu toàn thể (*the 7-item Generalized Anxiety Disorder*; GAD-7), và khó nuốt bằng bộ công cụ đánh giá ăn uống 10 mục (*the 10-item Eating Assessment Tool*; EAT-10) cho thấy tỷ lệ 45,1% báo cáo đau và 11,5% báo cáo đau dữ dội. Trong số các bệnh nhân bị đau, 46% báo cáo chất lượng cuộc sống tổng thể thấp so với chỉ 12% những người không đau ($P < 0,001$). Phân tích đa biến sau khi điều chỉnh tuổi tác, giới và giai đoạn bệnh, đau có liên quan với điều trị 3 phương thức (odds ratio [OR]; 3,55; 95% CI; 1,06-12,77). Phân tích đa biến về các vấn đề chất lượng cuộc sống cho thấy đau có liên quan đến trầm cảm nặng (OR, 3,91; 95% CI; 1,68-9,11), lo lắng (OR, 4,22; 95% CI; 2,28-7,81), hồi phục kém (*poor recreation*) (OR, 3,31; 95% CI, 1,70-6,48), và tổng thể chất lượng cuộc sống thấp (OR, 2,20; 95% CI; 1,12-4,34).

Năm 2021, Dugué và cộng sự²¹³ công bố kết quả nghiên cứu trên 296 ca sống sau ung thư 5 năm tại Pháp được chẩn đoán ung thư đầu cổ, tuổi từ 18-82. Đau được báo cáo ở 72,6% số ca. Trong các phân tích đa biến đổi, mức độ hoạt động thể chất giảm là yếu tố quyết định duy nhất làm tăng đau tổng thể (OR = 2,77, CI = 1,48-5,17). Tỷ lệ đau mạn tính là 62,3%. Các yếu tố nguy cơ chính được tìm thấy là khối u họng miệng (OR = 2,49, CI = 1,27-4,88), giáo dục (ít nhất là bằng trung học) (OR = 0,33, CI = 0,13-0,9) và giảm hoạt động thể chất (OR = 2,20, CI = 1,24-3,9). Nhóm tác giả kết luận rằng, năm năm sau khi chẩn đoán, đau là một di chứng rất thường xuyên, tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống ở những người sống sót sau ung thư đầu cổ. Giảm hoạt động thể chất, trình độ học vấn thấp và u ban đầu ở họng miệng là những yếu tố liên quan đến đau.

Cho đến nay, có định nghĩa khác nhau trong y văn nhưng định nghĩa thường được chấp nhận về đau mạn tính là cơn đau kéo dài hơn 3 tháng sau giai đoạn điều trị cấp tính, với điều kiện là các tác động cấp tính của điều trị đã được giải quyết¹⁵⁴. Tuy nhiên, cho tới nay vẫn chưa có công cụ được chấp nhận rộng rãi hoặc công cụ “tiêu chuẩn” để đánh giá đau mạn tính ở bệnh nhân ung thư đầu cổ.

Đau trên người sống có tiền sử điều trị ung thư có những đặc điểm riêng: họ có nguy cơ bị bệnh tái phát hoặc ung thư thứ hai²¹². Vì thế, đau tăng lên hoặc xuất hiện thêm (cơn đau/triệu chứng mới) cần được đánh giá cẩn thận. Việc điều trị đau cũng có khó khăn riêng. Từ năm 2014, hội phẫu thuật ung thư đầu cổ và tai mũi họng Pháp (French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society)²¹⁴ đã có hướng dẫn quản lý đau sau điều trị ung thư đầu cổ. Theo đó, để phòng ngừa chứng đau mạn tính thì nên sử dụng các kỹ thuật xạ trị tiên tiến, phòng và điều trị các biến chứng răng miệng (gồm cả hoại tử xương do xạ trị), vật lý trị liệu, xoa bóp các cơ bị đau.

Năm 2015, Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ cũng công bố hướng dẫn thực hành điều trị đau mạn tính ở những người sống sau ung thư²¹⁵. Những hướng dẫn này nhấn mạnh về thừa nhận sự tồn tại của hội chứng đau, chiến lược phục hồi chức năng và sử dụng các tác nhân nonopioid. Khi các biện pháp này thất bại, các bác sĩ lâm sàng có thể phải chỉ định opioid cho bệnh nhân cần tiếp cận, đo lường cẩn thận. Một sự kết hợp của các loại thuốc giảm đau, vật lý trị liệu, tập thể dục, can thiệp tâm lý xã hội, và các liệu pháp thay thế có thể hữu ích²¹².

Đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ (American Head and Neck Society) năm 2020¹⁵⁴ thì khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ, nên:

- a. Được sàng lọc về cơn đau mạn tính theo định kỳ.
- b. Được đánh giá về chất lượng và mức độ nghiêm trọng của cơn đau bằng cách sử dụng các công cụ đánh giá đau.
- c. Được đánh giá các triệu chứng trầm cảm khi có đau mạn tính.
- d. Trải qua đánh giá toàn diện để loại trừ đau do bệnh tái phát.
- e. Được nhóm nghiên cứu sàng lọc lạm dụng opioid.

f. Cung cấp thuốc giảm đau không chứa opioid bao gồm thuốc chống viêm không steroid, acetaminophen, tác nhân điều biến thần kinh (neuromodulators) và châm cứu thông qua các hoạt động tư vấn giảm nhẹ và/hoặc kiểm soát cơn đau.

g. Được giới thiệu đến các chuyên gia giảm nhẹ và/hoặc kiểm soát cơn đau đối với cơn đau kháng trị hoặc phụ thuộc vào opioid.

4.2.1.9. Chất lượng cuộc sống liên quan tới mất ngủ

Điểm trung bình về mất ngủ nghiên cứu này đạt 31,2. Điểm về mất ngủ ở dân số chung là $26,6 \pm 30,3$ (n= 15.386)¹⁰⁷. Theo một số nghiên cứu khác, trước điều trị ung thư vòm là: 27,6 (n=347) hoặc 15,77 (n=501)^{121, 122}. Thêm nữa, trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 18 (n=73)¹⁷¹. Mặt khác, ở 242 ca có sống thêm không bệnh sau điều trị ung thư vòm từ 5 năm trở lên (tính chung cả tia bằng IMRT và không IMRT) đạt 24,7¹¹⁷. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 27 với tia không IMRT (n=142) và 21 với xạ trị IMRT (n=100) (p =0,11)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống theo thời gian, điểm trung bình về mất ngủ ở mức trung bình kém so trước điều trị (trung bình: -17 đến -9)¹⁷⁵. Điểm này cũng khác đến mức “một ít” (“a little”-cách biệt khoảng 5-10 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên tia không IMRT và kém đến mức “vừa” (“moderate” – thay đổi từ 10 đến 20 điểm) so với những ca tia IMRT¹⁷⁶. Nhận xét ban đầu này có thể là tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn.

Mất ngủ là rối loạn giấc ngủ phổ biến nhất, đặc trưng bởi cảm giác khó bắt đầu giấc ngủ hoặc duy trì giấc ngủ hoặc không có cảm giác buồn ngủ (trải nghiệm chủ quan của người bệnh là giấc ngủ chưa đủ sáng khoái hoặc phục hồi)²¹⁶. Tương tự như ung thư, mất ngủ là một mối quan tâm lớn về sức khỏe cộng đồng, ảnh hưởng đến 10%-30% dân số nói chung^{216, 217} và có liên quan chặt chẽ đến nhiều kết quả sức khỏe bất lợi như tiểu đường, béo phì và bệnh tim mạch²¹⁸. Mất ngủ không chỉ ảnh hưởng đến sức khỏe thể chất của bệnh nhân, khả năng làm việc

bình thường và chất lượng cuộc sống, mà còn dẫn đến các vấn đề sức khỏe tâm lý và tinh thần. Bên cạnh các nghiên cứu chứng mất ngủ sau khi chẩn đoán ung thư, bằng chứng mới nổi cho thấy chứng mất ngủ trước ung thư có liên quan độc lập đến nguy cơ ung thư ở những người ban đầu không bị ung thư²¹⁹. Dữ liệu từ quần thể người bệnh ung thư báo cáo rằng 25% -69% khó ngủ, với 18% -29% báo cáo rối loạn mất ngủ^{220, 221}.

Năm 2019, Tingting Shi và cộng sự²¹⁹ công bố tổng quan hệ thống và phân tích gộp dựa trên 8 nghiên cứu với tổng 578.809 ca và 7.451 sự kiện ung thư. Thời gian theo dõi dao động từ 7,5 đến 23 năm. Kết quả phân tích tổng hợp từ mô hình tác động ngẫu nhiên cho thấy 24% (HR = 1,24; 95% CI, 1,06–1,45) làm tăng nguy cơ ung thư ở những người bị mất ngủ so với những người không. Mối tương quan giữa chứng mất ngủ và ung thư tương đối ổn định. Phân tích dưới nhóm về thời gian theo dõi, sáu nghiên cứu theo dõi những người tham gia nghiên cứu trong ≥ 10 năm chỉ ra tác động đáng kể của chứng mất ngủ đối với nguy cơ phát triển ung thư (HR = 1,21; 95% CI, 1,01–1,45); trong hai nghiên cứu với thời gian theo dõi <10 năm, mối liên quan giữa mất ngủ và tỉ lệ mắc ung thư không có ý nghĩa thống kê (HR = 1,40; 95% CI, 0,84–2,34).

Trên quần thể người bệnh ung thư đầu cổ, Santoso và cộng sự (2019)²²² báo cáo sử dụng tổng quan hệ thống và phân tích gộp nghiên cứu về tỉ lệ rối loạn giấc ngủ. Kết quả này dựa trên 29 nghiên cứu với tổng cộng 2315 ca ung thư đầu cổ cho thấy có 3 nhóm nghiên cứu về rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, ngủ nhiều và rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ). Tỉ lệ mất ngủ là 29% (95% CI 20-41%) trước khi điều trị, 45% (95% CI 33-58%) trong quá trình điều trị, và 40% (95% CI 24-58%) sau khi điều trị. Với ngủ nhiều, tỉ lệ xuất hiện là 16% (95% CI 7-32%) trước khi điều trị và 32% (95% CI 20-48%) sau khi điều trị. Tỉ lệ rối loạn hô hấp liên quan đến giấc ngủ trước và sau khi điều trị là 66% (95% CI 44-82%) và 51% (95% CI 34-67%), tương ứng. Trước và sau khi điều trị, tỉ lệ các triệu chứng (bệnh nhân) tự báo cáo về mất ngủ lần lượt là 30% và 46%, trong khi tỉ lệ bị mất ngủ theo chẩn đoán rối loạn mất ngủ dựa trên cảm nang chẩn đoán và thống kê rối

loạn tâm thần (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-DSM) lần lượt là 21% và 23%. Khi chứng mất ngủ tự báo cáo được xác định bằng PSQI (Thang đánh giá chất lượng giấc ngủ Pittsburgh-*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI) với điểm mốc (cut-off) là 5, tỉ lệ gộp là 37% trước và 75% sau khi điều trị. Tác giả kết luận rằng, những kết quả này ngụ ý là rối loạn giấc ngủ rất phổ biến ở bệnh nhân ung thư đầu cổ trước, trong và sau khi điều trị.

Nhiều phương pháp điều trị hiệu quả đã được đề xuất cho chứng mất ngủ²¹⁹. Hiện nay, phương pháp điều trị thường được sử dụng là benzodiazepines đường uống. Đã có bằng chứng ủng hộ việc sử dụng liệu pháp nhận thức – hành vi (Cognitive behavioral therapy (CBT-I) như một phương pháp điều trị đầu tiên cho chứng mất ngủ; nó đã được chứng minh rằng điều này không chỉ có thể cải thiện đáng kể chất lượng giấc ngủ mà còn giúp bệnh nhân bị mất ngủ mãn tính giảm việc sử dụng thuốc. Ngoài ra, tác dụng lâm sàng của châm cứu đối với chứng mất ngủ là đáng kể và xứng đáng được nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng hơn nữa. Các nghiên cứu trước đây cũng phát hiện ra rằng tập thể dục có thể cải thiện chất lượng giấc ngủ chủ quan ở những bệnh nhân bị rối loạn mất ngủ và các triệu chứng mất ngủ. Từ quan điểm của cơ chế liên quan đến chứng mất ngủ với ung thư, ức chế melatonin và con đường báo hiệu oestrogen cũng có thể xác định cơ hội phòng ngừa hóa trị một số loại ung thư. Từ quan điểm y tế công cộng, việc thực hiện hiệu quả các biện pháp như vậy có ý nghĩa quan trọng đối với sức khỏe cộng đồng và cần thu hút sự chú ý của nhân viên y tế công cộng. Có thể có các cơ chế sinh học cụ thể cho các loại ung thư cụ thể. Ví dụ, mất ngủ có thể dẫn đến ung thư tuyến giáp thông qua mức độ hormone kích thích tuyến giáp tăng cao

Rối loạn giấc ngủ và mất ngủ là những vấn đề phổ biến đối với hơn 15 triệu người sống sót sau ung thư ở Hoa Kỳ²²³. Nếu không được giải quyết, giấc ngủ kém chất lượng có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sự phục hồi thể chất và tâm lý từ chẩn đoán và điều trị ung thư. Những người sống sót sau ung thư đang ngày càng chuyển sang các liệu pháp tích hợp để cải thiện giấc ngủ và tối ưu hóa sức khỏe của họ. Mục đích của bài viết này là xem xét bằng chứng cho việc sử dụng các

liệu pháp tích hợp phi dược phẩm để cải thiện sức khỏe giấc ngủ ở bệnh nhân ung thư. Các liệu pháp được nhóm thành các loại sau: hành vi nhận thức, thiền định (ví dụ: can thiệp dựa trên chánh niệm, yoga, khí công/thái cực quyền) và dựa trên cơ thể (ví dụ: châm cứu, bấm huyệt, xoa bóp, bấm huyệt). Liệu pháp hành vi nhận thức cho chứng mất ngủ, liệu pháp dựa trên chánh niệm, khí công / thái cực quyền và châm cứu có nhiều bằng chứng nhất để cải thiện giấc ngủ và mất ngủ, trong khi yoga, bấm huyệt, xoa bóp và bấm huyệt vẫn đang được điều tra hoặc xây dựng cơ sở bằng chứng của họ. Một số lĩnh vực sức mạnh được xác định, những khoảng trống trong tài liệu được làm nổi bật và các khuyến nghị để cải thiện nghiên cứu trong tương lai được cung cấp.

4.2.2. *Chất lượng cuộc sống liên quan đến ung thư đầu cổ*

4.2.2.1. *Điểm về khô miệng*

Điểm trung bình về khô miệng nghiên cứu này đạt 63,9. Theo một số nghiên cứu khác, điểm trung bình về khô miệng ở dân số chung: 12 (n=1054)¹⁰⁹, trước điều trị ung thư vòm là: 17,22 (n=501)¹²². Thêm nữa, trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 56 (n=73)¹⁷¹. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 60 với xạ trị không IMRT (n=142) và 39 với xạ trị IMRT (n=100) ($p < 0,01$)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống, tính trên giá trị tuyệt đối so với dân số chung và mức trước điều trị, điểm trung bình khô miệng kém rất nhiều ("very much", thay đổi lớn hơn 20)¹⁷⁶. Có lẽ mục này dễ giải thích lý do nhất trong số các mục về chất lượng cuộc sống, đơn giản là người bệnh bị giảm/mất chức năng tuyến nước bọt do xạ trị.

Trong một phân tích tổng hợp (2020) đánh giá tác động của xạ trị IMRT và xạ trị quy ước đến chất lượng cuộc sống (đo bằng tình trạng sức khỏe toàn cầu; cảm xúc, xã hội và chức năng nhận thức) và khô miệng trên người bệnh ung thư đầu cổ²²⁴. Kết quả từ 7 nghiên cứu (tổng cộng 761 ca (n=369 xạ trị IMRT; n=392 ca xạ trị quy ước). Tuổi trung bình từ 18–65. Nhóm được xạ trị có tình trạng sức khỏe toàn cầu tốt hơn, (chênh lệch trung bình chuẩn hóa gộp chung,

pooled standardized mean difference [SMD] = 0,80, 95% CI: 0,26 đến 1,35, P = 0,004 và chức năng nhận thức (SMD gộp = 0,30, 95% CI: 0,06 đến 0,54, P = 0,013) so với nhóm xạ trị quy ước. Người bệnh xạ trị IMRT cũng cải thiện điểm khô miệng có ý nghĩa thống kê so với xạ trị quy ước. (SMD cộng gộp = - 0.60, 95% CI: - 0,97 đến - 0,24, P = 0,001). Không có sự khác biệt về chức năng cảm xúc (P = 0,531) và chức năng xã hội (P = 0,348) giữa hai nhóm. Các tác giả kết luận rằng, IMRT cải thiện đáng kể QoL và giảm mức độ nghiêm trọng của khô miệng ở bệnh nhân ung thư đầu cổ.

Hiệp hội ung thư đầu cổ châu Âu đã trích dẫn từ nghiên cứu trước đó cho thấy, theo dõi dài hạn ở những người sống sót sau ung thư đầu cổ đã chỉ ra rằng khô miệng là biến cố bất lợi muộn sau điều trị, có thể xuất hiện sau điều trị 8 năm²²⁵. Bản khuyến nghị viết rằng các bác sĩ lâm sàng nên biết khả năng xuất hiện muộn của các triệu chứng trong quá trình theo dõi bệnh nhân của họ.

4.2.2.2. Tình dục

Điểm trung bình về tình dục nghiên cứu này đạt 34,8. Theo một số nghiên cứu khác, điểm trung bình về tình dục ở dân số chung: 19,2 (n=1054)¹⁰⁹, trước điều trị ung thư vòm là: 16,43 (n=501)¹²². Thêm nữa, trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 33 (n=73)¹⁷¹. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 32 với không IMRT (n=142) và 22 với xạ trị IMRT (n=100) (p < 0,01)¹⁷².

Điểm này cũng khác đến mức “một ít” (“a little” - cách biệt khoảng 5-10 điểm) với những người sau điều trị ung thư vòm có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên tia IMRT và kém đến mức “vừa” (“moderate” – thay đổi từ 10 đến 20 điểm) so với dân số chung và những ca ung thư vòm họng trước điều trị¹⁷⁶. Tin rằng, đây sẽ là điểm tham khảo hữu ích cho các nghiên cứu về sau.

Năm 2020, Rhoten và cộng sự²²⁶ cho thấy hơn 80% (n = 61) người bệnh ung thư đầu cổ trong nghiên cứu báo cáo rằng điều quan trọng là phải nhận thông tin về các vấn đề tình dục. Những người tham gia đã chọn "tại thời điểm chẩn đoán" là câu trả lời thường xuyên nhất cho thời gian ưu tiên để nhận thông tin này. Một

nửa số người tham gia ($n = 35$) chỉ ra rằng họ thích thảo luận về các vấn đề tình dục với nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe. Câu trả lời thường xuyên nhất cho phương pháp tiếp nhận thông tin là thông qua các cuộc thảo luận. Nhóm tác giả cho rằng các nhà cung cấp (dịch vụ sức khỏe), bất kể chuyên môn, phải cố gắng hoặc tạo điều kiện cho các cuộc thảo luận xung quanh các vấn đề này vào các thời điểm khác nhau trong giai đoạn điều trị và phục hồi.

Năm 2016, Rhoten báo cáo một tổng quan tài liệu về tình dục trên người bệnh ung thư đầu cổ²²⁷ dựa trên 9 nghiên cứu xuất bản trong vòng 10 năm. Theo đó thì độ tuổi trung bình của những người tham gia dao động từ 55 đến 64 tuổi. Tỷ lệ nam giới tham gia mỗi nghiên cứu dao động từ 63% đến 93%. Tỷ lệ người tham gia mắc bệnh tiến triển (T3-T4) thay đổi trong số các nghiên cứu, với phạm vi từ 19% đến 71%. Tác động tiêu cực của ung thư đầu cổ đến tình dục, từ 24% đến 100% tùy thuộc vào nghiên cứu. Những người bị suy giảm tình dục cũng có chất lượng cuộc sống kém hơn. Trong số nghiên cứu ($n = 2$)^{228, 229} kiểm tra mối quan hệ giữa tình dục và chất lượng cuộc sống, tình dục bị suy giảm có liên quan nghịch đảo với chất lượng cuộc sống ($r = -0,50, P < 0,01; r = -0,49, P < 0,01$). Cả hai nghiên cứu này đều sử dụng bộ công cụ đo lường chất lượng cuộc sống trong ung thư đầu cổ của cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu.

Có những phát hiện không đồng nhất về bệnh nhân có nhiều khả năng bị suy giảm sự thỏa mãn tình dục. Về tuổi tác, 2 nghiên cứu^{230 231} cho thấy những người trẻ tuổi có nhiều khả năng gặp vấn đề với tình dục hơn đáng kể ($P < 0,001, P = 0,03$). Các nghiên cứu khác không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê về tình dục dựa trên độ tuổi. Về giai đoạn khối u, một nghiên cứu của Jakob và cộng sự²³² cho thấy mặc dù không có ý nghĩa thống kê, những người tham gia có giai đoạn khối u thấp hơn có xu hướng không hài lòng hơn với đời sống tình dục của họ. Một nghiên cứu khác của Rogers và cộng sự²³¹ kết luận rằng mặc dù không có ý nghĩa thống kê, các vấn đề thân mật (intimacy problems) phổ biến hơn ở những bệnh nhân có khối u nguyên phát tiến triển. Nghiên cứu của Singer và cộng sự²³³ cho thấy các cá nhân có giai đoạn khối u tiến triển có số lượng khó

khẩn tình dục cao hơn đáng kể ($P = 0,04$). Không có nghiên cứu nào chỉ ra sự khác biệt về tình dục dựa trên vị trí khối u hoặc điều trị. Về tình dục, nghiên cứu của Rogers và cộng sự²³¹ cho thấy các vấn đề thân mật phổ biến hơn đáng kể ở nam giới ($P = 0,04$), trong khi trong nghiên cứu của Moreno và đồng nghiệp²³⁴, mặc dù không có ý nghĩa thống kê, nam giới báo cáo điểm số cao hơn để hài lòng với chức năng tình dục so với phụ nữ. Nghiên cứu của Singer và đồng nghiệp²³³ cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa những khó khăn tình dục ở nam và nữ.

Như tóm tắt kết quả từ tổng quan tài liệu của Rhoten về tình dục trên người bệnh ung thư đầu cổ²²⁷ ở trên, nhóm tác giả cùng bàn luận rằng, từ kết quả ấy, đã xác định một số lỗ hổng trong tài liệu về tình dục sau khi điều trị ung thư đầu cổ. Các nghiên cứu này cũng sẽ khó khăn do sự khác biệt về văn hóa đối với các quan niệm tình dục, cộng thêm ung thư đầu cổ lại gồm nhiều vị trí u, nhiều phương thức điều trị khác nhau lại ảnh hưởng đến tình dục khác nhau.

Rhoten²²⁷ cũng viết rằng, mặc dù các nghiên cứu hiện tại cung cấp thông tin hạn chế, các điều dưỡng ung thư nên lưu ý rằng các vấn đề liên quan đến tình dục có tầm quan trọng đối với nhiều bệnh nhân mắc ung thư đầu cổ. Tuy nhiên, chủ đề này thường không được thảo luận với bệnh nhân. Trong một nghiên cứu về kinh nghiệm thảo luận về các vấn đề liên quan đến tình dục với bệnh nhân, các chuyên gia chăm sóc sức khỏe cho rằng tình dục là một chủ đề quan trọng cần thảo luận²³⁵. Là người hỗ trợ giao tiếp bệnh nhân với các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe, các điều dưỡng ung thư nên đi đầu trong việc tạo ra một môi trường nơi các vấn đề liên quan đến tình dục được coi là các vấn đề chăm sóc hỗ trợ quan trọng²²⁷.

Chăm sóc toàn diện hiệu quả bao gồm thông tin về tình dục trước, trong và sau khi điều trị ung thư đầu cổ. Do đó, chủ đề này nên được đưa vào giáo dục bệnh nhân và đánh giá liên tục như một phần của điều dưỡng toàn diện²⁴⁸.

Hiện tại không có công cụ đánh giá nào giải quyết vấn đề tình dục cụ thể ở bệnh nhân mắc ung thư đầu cổ²²⁷. Mặc dù các công cụ chất lượng cuộc sống rất hữu ích trong nhiều trường hợp, nhưng chúng thường không gọi ra thông tin tạo

ra các lĩnh vực cụ thể để can thiệp cần thiết liên quan đến tình dục. Nghiên cứu của Moreno và các đồng nghiệp²³⁴ là nghiên cứu duy nhất sử dụng công cụ đánh giá tình dục cụ thể. Mặc dù công cụ này gợi ra nhiều thông tin liên quan đến tình dục hơn là một công cụ đánh giá chất lượng cuộc sống chung, nhưng điều quan trọng là các công cụ đánh giá cụ thể của ung thư đầu cổ phải được phát triển. Do hình ảnh cơ thể là duy nhất và các mối quan tâm chức năng mà bệnh nhân mắc ung thư đầu cổ gặp phải, đánh giá tình dục chung có thể không tạo ra thông tin cụ thể cần thiết để sử dụng trong môi trường lâm sàng. Bệnh nhân mắc ung thư đầu cổ cần được đánh giá bằng cách sử dụng một công cụ tập trung vào khía cạnh hình ảnh cơ thể của tình dục cũng như một công cụ giải quyết các rào cản chức năng cụ thể của ung thư đầu cổ đối với tình dục như tăng dịch tiết, đau miệng, khả năng di chuyển cổ của một người, v.v. Các công cụ đánh giá tình dục đặc hiệu ung thư đầu cổ cũng sẽ tín hiệu về sự phát triển can thiệp cho quần thể này. Các công cụ đánh giá được thiết kế dành riêng cho bệnh nhân mắc ung thư đầu cổ sẽ tạo điều kiện thu thập thông tin tốt hơn và cuối cùng dẫn đến tiến bộ về can thiệp. Các nhà nghiên cứu về điều dưỡng ung thư nên phát triển và xác nhận các công cụ đánh giá cụ thể của ung thư đầu cổ.

Đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ năm 2020¹⁵⁴ khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ:

- a. Sàng lọc rối loạn chức năng tình dục và thân mật (sexual and intimacy dysfunction) bằng cách có thể sử dụng bảng câu hỏi.
- b. Được giới thiệu để điều trị cho chức năng tình dục và vấn đề thân mật.
- c. Được đánh giá rối loạn chức năng tuyến yên nếu có tiền sử tia vào nền sọ.

4.2.2.3. Dinh dưỡng bổ sung

Điểm trung bình về dinh dưỡng bổ sung nghiên cứu này đạt 51,4. Theo một nghiên cứu, điểm trung bình về thang điểm này trước điều trị ung thư vòm là: 20,96 (n=501)¹²². So về giá trị tuyệt đối, điểm này cũng khác đến mức “rất nhiều” (“very much”, thay đổi lớn hơn 20 điểm)¹⁷⁶. Điều này có thể do nhiều nguyên

nhân. Bên cạnh ảnh hưởng của xạ trị, sau điều trị, họ thường bị khô miệng, giảm vị giác, sâu răng... còn là các yếu tố tâm lý không thuận lợi đồng thời.

Hướng dẫn cho người sống sau điều trị bệnh ung thư (của hiệp hội nội khoa ung thư Tây Ban Nha - 2018) ²³⁶ là *hoạt động thể chất và chế độ ăn uống lành mạnh, duy trì chỉ số BMI từ 18,5 đến 25 kg/m²*. Với người sống sau điều trị ung thư đầu cổ, hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (2016) ²³⁷ khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng chăm sóc chính cho người bệnh nên tư vấn để người bệnh đạt được *chế độ ăn uống nhiều rau, trái cây và ngũ cốc nguyên hạt và ít chất béo bão hòa, đủ chất xơ và tránh uống rượu*. Bên cạnh đó, nên giới thiệu họ, những người gặp các thách thức liên quan đến dinh dưỡng (ví dụ, các vấn đề về nuốt ảnh hưởng đến lượng chất dinh dưỡng) đến một chuyên gia dinh dưỡng đã đăng ký hoặc chuyên gia khác.

4.2.2.4. Điểm về nuốt khó

Điểm trung bình về thang điểm nuốt ở nghiên cứu này đạt 32,2. Theo một số nghiên cứu khác, điểm trung bình về nuốt ở dân số chung chỉ là 2,2 (n=1054)¹⁰⁹, trước điều trị ung thư vòm là: 3,71 (n=501)¹²². Thêm nữa, trên người có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ bằng IMRT trên 5 năm: 18 (n=73)¹⁷¹. Một công bố khác trên nhóm người có tiền sử điều trị ung thư vòm có tiêu chuẩn tương tự cho thấy, điểm này đạt 31 với không IMRT (n=142) và 15 với xạ trị IMRT (n=100) (p < 0,01)¹⁷².

Theo cách diễn giải về thay đổi chất lượng cuộc sống, tính trên giá trị tuyệt đối so với dân số chung và mức trước điều trị, điểm trung bình về chức năng nuốt kém rất nhiều ("very much", thay đổi lớn hơn 20)¹⁷⁶. Có lẽ mục này dễ giải thích lý do, đơn giản là người bệnh bị ảnh hưởng do xạ trị. Tuy nhiên, các yếu tố tác động thì chưa đủ bằng chứng đầy đủ.

Ảnh hưởng của chức năng nuốt đối với đến chất lượng cuộc sống không rõ ràng²³⁸. Nó có thể phụ thuộc vào thời điểm đánh giá. Nói chung, người bệnh ung thư đầu cổ thường có giảm QoL ngay lập tức sau khi điều trị bất kể phác đồ nào. Kết quả của phân tích tổng hợp về chất lượng cuộc sống tại thời điểm một năm sau điều trị cho thấy chất lượng cuộc sống sau đó tăng lên mức trước điều trị khi

các triệu chứng cấp tính lắng xuống, các chức năng được cải thiện và bệnh nhân thích nghi với tình trạng “bình thường” mới của họ²³⁹. Theo Morton và cộng sự (2003), chất lượng cuộc sống tổng thể ở những người sống sót sau ung thư đầu cổ có xu hướng cải thiện theo thời gian. Các vấn đề về nói và nuốt cũng như đau là những yếu tố quan trọng nhất quyết định sức khỏe chung sau 12–24 tháng²⁴⁰. Một nghiên cứu ngang đánh giá chứng khó nuốt ở 73 ca trong tổng số 104 ca ung thư đầu cổ sau điều trị cho thấy bệnh nhân khó nuốt trung bình đến nặng có chất lượng cuộc sống kém hơn trên thang đo chất lượng cuộc sống của đại học Washington (UWQOL)²⁴¹.

Nghiên cứu đánh giá chức năng nuốt, thay đổi cân nặng và chất lượng cuộc sống sau điều trị ung thư đầu cổ 5 năm trên 62 ca cho thấy có mối tương quan thuận lợi giữa hít vào với câu hỏi liên quan trực tiếp đến nuốt nhưng không phải với QoL tổng thể với thang đo FACT-G^{114, 242}. Một nghiên cứu khác đánh giá chức năng nuốt liên quan đến chất lượng cuộc sống, nghiên cứu cắt ngang trên 110 ca ung thư đầu cổ điều trị lần đầu bằng xạ trị ± hóa trị đồng thời, cho thấy giảm điểm trung bình trong hầu hết các lĩnh vực trên thang đo SWAL-QOL, thậm chí từ 6–12 tháng sau khi điều trị. Sử dụng ống thông mũi dạ dày có tác động quan trọng đến tất cả các lĩnh vực, làm giảm chất lượng cuộc sống. Một số khía cạnh liên quan đến việc ăn: sự thèm ăn, thời gian ăn uống, nghĩa vụ ăn uống, sự lựa chọn thức ăn và sợ ăn uống, dường như có liên quan đến những bệnh nhân đó, “gây nguy hiểm” (*jeopardizing*) cho sức khỏe tâm thần của họ. Một người bị rối loạn chức năng nuốt mất thời gian ăn nhiều hơn, có ít kỹ năng hơn trong việc ăn những đồ khác, có thể bị hạn chế, và sợ hãi và/hoặc không có khả năng ăn uống ở nơi công cộng, bị cô lập trong cộng đồng và trầm cảm²⁴³. Khi đánh giá chất lượng cuộc sống của 204 ca đã có tiền sử xạ trị ung thư đầu cổ trước đó 7-11 năm, Bjordal và cộng sự thấy rằng các yếu tố điều trị ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống: xạ trị tăng phân liều trong mỗi phân liều (*hypofractionated radiotherapy*)-người bệnh báo cáo chất lượng cuộc sống bằng hoặc tốt hơn so với xạ trị với phân liều quy ước¹¹⁴. Đánh giá tác động của nuốt khó vùng họng miệng đến chất lượng

cuộc sống, García-Peris và cộng sự đã hồi cứu cắt ngang trên 87 ca ung thư đầu cổ đã điều trị mắc chứng khó nuốt cho thấy chất lượng cuộc sống bị suy giảm ở 51,7% ca. 62% ca tránh ăn với những người khác, và gần 37% lúng túng khi ăn (*mealtime embarrassment*)²⁴⁴.

Khuyến nghị của hội ung thư đầu cổ Hoa Kỳ¹⁷⁴ là các bác sĩ lâm sàng chăm sóc chính:

a, Nên giới thiệu những người sống sót sau ung thư đầu cổ có biểu hiện khó nuốt, ho sau ăn, giảm cân không giải thích được và/hoặc viêm phổi (do nuốt sặc) đến chuyên gia trị liệu ngôn ngữ (*speech-language pathologist*) có kinh nghiệm để đánh giá, quản lý chức năng nuốt và chứng hít sặc.

b, Nên nhận biết của các rào cản tâm lý xã hội tiềm ẩn gây ảnh hưởng đến sự hồi phục chức năng nuốt và giới thiệu đến một bác sĩ lâm sàng thích hợp nếu có rào cản.

c, Nên tham khảo chuyên gia trị liệu ngôn ngữ để nội soi video có dùng chất cản quang như là chỉ định đầu tiên cho những ca sống sót sau ung thư đầu cổ có nghi ngờ đồng thời bị nuốt khó sinh lý và hẹp đường nuốt

d) Nên giới thiệu ca bệnh có nuốt khó nặng đến bác sĩ phẫu thuật tiêu hóa hoặc phẫu thuật tai mũi họng để nong thực quản.

4.2.3. Hệ số ảnh hưởng của biến cố bất lợi mạn tính đến chất lượng cuộc sống

Năm 1998, Cohen đề xuất đánh giá hệ số ảnh hưởng ở mức nhỏ khi $d = 0,2$; trung bình khi $d = 0,5$; và lớn khi $d = 0,8$ ¹³⁶. Tuy nhiên, ngay trong sách “Hướng dẫn cơ bản về hệ số ảnh hưởng, sức mạnh thống kê, phân tích tổng hợp và Giải thích kết quả nghiên cứu” (2010) viết rằng, ông lại không nói rõ tại sao lại như thế (trang 10)²⁴⁵. Mặt khác, Bruce Thompson, trong bài “*Hệ số ảnh hưởng, khoảng tin cậy và khoảng tin cậy cho hệ số ảnh hưởng*” (2007) lại cho rằng mức để đánh giá được lựa chọn tương đối chủ quan nên cần tránh việc vận dụng một cách cứng nhắc²⁴⁶. Hệ số hiệu quả nhỏ có thể gây ra tác động lớn, chẳng hạn như can thiệp dẫn đến sự giảm tỉ lệ một cách đáng tin cậy những ca tự sát, có hệ số

ảnh hưởng $d = 0,1$. Lý do duy nhất để sử dụng những điểm chuẩn này là bởi vì nó cực kỳ mới lạ và chưa có trong y văn trước đó^{136, 247}.

Trong những phép *phân tích thiết kế giữa các đối tượng* (between-subject design), hệ số ảnh hưởng Cohen's d có thể hiểu đơn giản là tỉ lệ phần trăm so với độ lệch chuẩn: $d = 0,5$ nghĩa là sự khác biệt bằng một nửa độ lệch chuẩn. Tuy nhiên, cách tốt nhất để giải thích hệ số ảnh hưởng Cohen's d là liên hệ nó với các hệ số ảnh hưởng khác đã biết, và nếu có thể, cần giải thích hệ quả thực tế của sự ảnh hưởng. Tuy nhiên, trong bài phân tích "*Cảm nang của hiệp hội tâm lý Mỹ, 5th:: Tại sao các khuyến nghị thống kê lại gây tranh cãi như vậy?*", tác giả bài viết cho rằng, đáng tiếc là chưa có khuyến nghị rõ ràng cho quy trình đó²⁴⁸.

Kết quả ở nghiên cứu này cho thấy: Khô miệng mạn tính độ 2 ảnh hưởng lớn đến thang điểm đau trong chất lượng cuộc sống cốt lõi. Û tai mạn tính độ 3 ảnh hưởng lớn đến tất cả các mục của thang đo này. Giảm thính lực độ 4 ảnh hưởng lớn đến điểm chức năng vai trò, chức năng nhận thức, đau và mất ngon miệng. Sâu răng độ 3 ảnh hưởng lớn đến điểm chức năng thể chất, chức năng vai trò. Tồn thương thần kinh ngoại vi độ 2 ảnh hưởng lớn đến thang điểm táo bón. Khó nuốt độ 2 ảnh hưởng lớn đến điểm chất lượng cuộc sống tổng thể, chức năng thể chất, mệt mỏi và mất ngon miệng. Biến cố bất lợi mạn tính độ 3 trên da-mô dưới da tác động lớn tới chất lượng cuộc sống tổng thể, 4 mục trong điểm chức năng; 7 mục trong điểm triệu chứng về chất lượng cuộc sống cốt lõi. Đau mạn tính độ 2 ảnh hưởng lớn đến 6 mục điểm số trong thang đo chất lượng cuộc sống cốt lõi. Những dữ liệu này, có thể là tiền đề để các thầy thuốc lưu ý trong quá trình lập kế hoạch xạ trị: Cố gắng tiêm cận các hướng dẫn/đồng thuận quốc tế trong đánh giá, lập kế hoạch điều trị. Hơn nữa, tăng cường truyền thông giáo dục sức khỏe cho những người sống sau điều trị: thực hành theo các khuyến cáo dựa vào bằng chứng của các nước tiên tiến. Bên cạnh đó, những kết quả này có thể là các mốc tham khảo hữu ích cho các nghiên cứu trong tương lai.

4.3. Những hạn chế, thách thức và cơ hội trong tương lai

4.3.1. Đánh giá giai đoạn TNM trong nghiên cứu đã lỗi thời

Giai đoạn bệnh ung thư đóng vai trò quan trọng trong phòng chống ung thư. Đầu tiên và quan trọng nhất, giai đoạn cung cấp cho người bệnh và bác sĩ của họ - tiêu chuẩn quan trọng để xác định tiên lượng, khả năng vượt qua bệnh ung thư sau khi được chẩn đoán và xác định phương pháp điều trị bệnh tốt nhất¹². Giai đoạn bệnh cũng tạo cơ sở cho sự hiểu biết những thay đổi về tỉ lệ mắc ung thư trong dân số chung, mức độ của bệnh ở thời điểm chẩn đoán và tác động tổng thể của những cải tiến trong điều trị ung thư. Giai đoạn bệnh ung thư cũng quan trọng nhất trong phân nhóm vào thử nghiệm lâm sàng và phân tích kết quả trong các nghiên cứu lâm sàng. Đối với các bác sĩ lâm sàng và các nhà khoa học tham gia nghiên cứu, giai đoạn bệnh cung cấp danh pháp nhất quán, cần thiết cho việc nghiên cứu ung thư từ sinh học đến biểu hiện lâm sàng và quản lý bệnh. Thay đổi cách phân giai đoạn có thể cung cấp hệ thống phân giai đoạn tốt nhất có thể là việc không bao giờ có điểm dừng.

Phân giai đoạn bệnh ung thư theo AJCC 8th được khuyến cáo sử dụng cho tất cả các ca được chẩn đoán từ 1.1.2018. Nghiên cứu này đang thống kê theo hệ thống phân loại AJCC 7th. Do đó, việc khảo sát các yếu tố tiên lượng theo giai đoạn AJCC 7th không còn giá trị ứng dụng trong thực tế. Do các yếu tố thực địa thay đổi (cơ sở 1 của bệnh viện K đang sửa chữa và xây mới) và nhiều yếu tố khách quan khác, sử dụng dữ liệu về chẩn đoán hình ảnh của nhóm bệnh nhân ở giai đoạn này để hồi cứu đánh giá theo AJCC 8th cần rất nhiều nguồn lực và có lẽ cũng thiếu đồng bộ, có thể dẫn tới sai lệch các kết quả. Tuy nhiên, các dữ liệu hiện có trong nghiên cứu này vẫn có thể là các tham khảo hữu ích cho các nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu sau này.

4.3.2. Không ghi nhận được một số biến cố bất lợi mạn tính do xạ trị

4.3.2.1. Hoại tử thùy thái dương

Hoại tử thùy thái dương chiếm khoảng 1,6 đến 22% sau 9 tháng đến 16 năm xạ trị với kỹ thuật 2D ung thư vòm họng²⁴⁹. Trong công bố của Zhou và cộng sự

(2013) từ hồi cứu từ 1276 ung thư vòm họng được xạ trị IMRT và 2D trong thời gian 2003-2006, theo dõi sau điều trị với MRI vòm họng và/hoặc hạch cổ mỗi 6-12 tháng, đặc biệt khi có nghi tái phát hoặc biến chứng. Với thời gian theo dõi trung bình 75,8 tháng, tỉ lệ mắc thô (*crude incidence rate*) hoại tử thùy thái dương ở nhóm IMRT và 2D-CRT lần lượt là 7,5% và 10,8% ($P = 0,048$). Ước tính, tỉ lệ mắc bệnh trong 5 năm là 16% và 34,9% ($P < 0,001$) đối với nhóm IMRT và 2D-CRT, tương ứng²⁵⁰.

Đa số bệnh nhân bị hoại tử thùy thái dương không có triệu chứng ngay cả ở giai đoạn muộn. Các triệu chứng lâm sàng bao gồm động kinh, nói khó, co giật, suy giảm nhận thức, thay đổi ý thức, suy giảm trí nhớ, chóng mặt và đau đầu. Hoại tử thùy thái dương cũng có thể dẫn đến các triệu chứng nghiêm trọng và gây tử vong bao gồm co giật, xuất huyết nội sọ và thoát vị não²⁵¹.

Các yếu tố ngoài xạ trị như tính nhạy cảm do di truyền, hóa trị và liệu pháp nhắm trúng đích, có thể làm trầm trọng thêm mức độ hoại tử thùy thái dương²⁴⁹.

Nói chung, mặc dù hoại tử não được thừa nhận là đại diện cho một biến chứng thường xuyên không thể đảo ngược và thậm chí tiến triển của xạ trị, các phương pháp điều trị thông thường thường cho thấy hiệu quả hạn chế²⁴⁹. Chẩn đoán có thể căn cứ vào MRI và CT²⁵¹.

Kết quả thống kê từ nghiên cứu này cho thấy, trong số các ca tử vong có 7 ca do tai biến mạch máu não, 4 ca đột quỵ không rõ nguyên nhân, 1 ca bị hôn mê chưa rõ nguyên nhân. Các ca này, không đủ dữ kiện để kết luận về mối liên quan với hoại tử thùy thái dương sau xạ trị. Hi vọng trong tương lai, các chính sách hỗ trợ y tế của chính phủ tốt hơn nữa, chi phí kiểm tra rẻ hơn và mức sống chung cao hơn sẽ phát hiện được biến cố bất lợi này sớm hơn, có hướng xử lý cho từng ca tốt hơn.

4.3.2.1. Suy giáp trạng sau xạ trị

Trong tổng quan về suy giáp sau xạ trị ung thư vòm (2020)²⁵², các tác giả viết rằng, đó là tác dụng ngoại ý muộn, tần suất cao nhất tại thời điểm 2 năm và ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống lâu dài cũng như tăng nguy cơ về tình trạng

đe dọa tính mạng. Tổn thương tuyến giáp sau xạ trị có thể do tổn thương tế bào biểu mô nang, tế bào nhu mô và mạch máu nhỏ, xơ hóa bao, thiếu iốt do suy dinh dưỡng và phản ứng tự miễn dịch. Các yếu tố nguy cơ suy giáp do xạ trị bao gồm giới tính nữ, tuổi trẻ hơn, thể tích tuyến giáp nhỏ, mức TSH bất thường trước điều trị, liều lượng và thể tích tuyến giáp được chiếu xạ. Do đó, nên thực hiện đo nồng độ hormone kích thích tuyến giáp (TSH) và hormone tuyến giáp suốt đời.

Các tác giả Đài Loan (2017)²⁵³ đã công bố nghiên cứu đánh giá tần suất và nguy cơ suy giáp sau xạ trị ung thư vòm đã khảo sát từ 14.893 ca ung thư vòm họng và 16.105 ca ung thư đầu cổ đã xạ trị (không cắt giáp). Mỗi ca ung thư vòm được đối chiếu, so sánh ngẫu nhiên với 4 người không ung thư vòm họng theo độ tuổi, giới tính và cùng năm (so sánh). Các kết quả là nguy cơ phát triển suy giáp trong nhóm ung thư vòm họng cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm được lấy làm đối chiếu (HR đã điều chỉnh = 14,35; 95% CI = 11,85–17,37) và nhóm ung thư đầu cổ (HR đã điều chỉnh = 2,06; 95% CI = 1,69–2,52). Các yếu tố nguy cơ độc lập đối với suy giáp ở bệnh nhân ung thư vòm họng bao gồm tuổi trẻ hơn, nữ, sống ở chỗ đô thị hóa cao hơn, bệnh tự miễn dịch và điều trị bằng hóa chất. Thời gian trung bình để phát triển bệnh suy giáp có triệu chứng lâm sàng cần dùng thyroxine ở bệnh nhân ung thư vòm họng là 3,11 năm. Trong số các bệnh nhân ung thư vòm họng sau xạ trị: 1,87%, 3,31% và 5,73% trong số họ phát triển chứng suy giáp cần dùng thyroxine sau 3, 5 và 10 năm, tương ứng.

Đồng thuận của hội đầu cổ Hoa Kỳ năm 2020¹⁵⁴ khuyến cáo chung cho những người đã điều trị ung thư đầu cổ: Xét sàng lọc siêu âm động mạch cảnh mỗi 2–5 năm đối với bệnh nhân được chiếu xạ vùng cổ.

Nghiên cứu này không ghi nhận được vấn đề suy chức năng giáp do xạ trị. Điều này là do cách đánh giá và ghi nhận thông tin. Có lẽ, trong quá trình thăm khám định kì, những người có tiền sử xạ trị ung thư vòm không được chỉ định kiểm tra chức năng giáp. Bên cạnh đó, bản thân suy tuyến giáp nhẹ thường có các triệu chứng không rõ ràng, một số dấu hiệu, dù không đặc hiệu: Ăn không ngon

miệng, giảm trí nhớ, ít hứng thú tình dục trên nhóm người có thể thường bị bỏ sót, coi như là các tình huống thường gặp sau điều trị ung thư.

4.3.2.2. Hẹp động mạch cảnh sau xạ trị

Phơi nhiễm với bức xạ ion hóa ở vùng đầu cổ đã được chứng minh là làm tăng ít nhất gấp đôi nguy cơ tương đối các cơn thiếu máu não thoáng qua và đột quy. Trong tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp đánh tỉ lệ mắc và mức độ hẹp động mạch cảnh sau xạ trị ung thư đầu cổ (2020), Texakalidis và cộng sự đã tổng hợp từ 19 nghiên cứu và 1479 ca²⁵⁴. Kết quả cho thấy tỉ lệ hẹp động mạch cảnh >50%, >70% và tắc động mạch cảnh lần lượt là 25% (95% CI: 19%-32%), 12% (95% CI: 7%-17%), và 4% (95% CI: 2%-8%). Tỉ lệ hẹp động mạch cảnh lũy kế 12 tháng >50% là 4% (95% CI: 2%-5%), 24 tháng là 12% (95% CI: 9%-15%), và 36 tháng là 21% (95% CI: 9%-36%). Các tác giả kết luận là tỉ lệ hẹp động mạch cảnh hàng năm > 50% mỗi năm trong 3 năm đầu sau xạ trị. Các tác giả cũng đề xuất cần sàng lọc bằng siêu âm Doppler hàng năm thường xuyên từ một năm sau xạ trị ung thư đầu cổ.

Phân tích tổng hợp đánh giá hẹp động mạch cảnh sau xạ trị ung thư vòm họng (2019), Wang Liao và cộng sự đã phân tích các công bố hẹp động mạch cảnh ở những bệnh nhân nhận xạ trị so với những người không xạ trị và trên kiểm tra sức khỏe nói chung²⁵⁵. Kết quả phân tích từ 12 nghiên cứu với tổng cộng 1928 ca bệnh cho thấy xạ trị làm tổng tỉ lệ hẹp cao hơn có ý nghĩa thống kê (tỉ lệ nguy cơ gộp, *pooled risk ratio* = 4,17 [2,44; 7,10], $p < 0,00001$) và tỉ lệ hẹp từ 50% trở lên (tỉ lệ nguy cơ gộp = 8,72 [3,53; 21,55], $p < 0,00001$). Các tác giả kết luận rằng sau xạ trị, người bệnh ung thư vòm có nguy cơ cao bị hẹp động mạch cảnh và cần được khám sàng lọc sau khi điều trị.

Ở nghiên cứu này, trong số các ca tử vong có 4 ca đột quy không rõ nguyên nhân, 7 ca do tai biến mạch máu não, 1 ca bị hôn mê chưa rõ nguyên nhân. Các ca này, cùng với dữ liệu từ các nghiên cứu nước ngoài, có thể gợi ý có liên quan đến hẹp động mạch cảnh sau xạ trị. Được biết, siêu âm mạch cảnh cũng chưa được chỉ định thường quy cho những người có tiền sử điều trị ung thư vòm họng tại

bệnh viện K. Trong tương lai, kiểm tra hệ mạch cảnh nên được chỉ định thường quy cho tất cả các ca có tiền sử điều trị ung thư vòm họng nói riêng và xạ trị các ung thư đầu cổ nói chung.

KẾT LUẬN

Từ 282 ca được ung thư vòm họng giai đoạn II-IVB, điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời ngày 1,22,43 với có/không hóa trị hỗ trợ, với thời gian theo dõi trung bình 123 tháng cho các bệnh nhân còn sống cho thấy:

Kết quả điều trị

Sống thêm và một số yếu tố liên quan

Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 58,6%; 10 năm đạt 40,3%.

Tái phát tại chỗ, tại vùng chiếm 6,7% (19/282 ca). Di căn xa chiếm 28,4% (80/282 ca).

Ung thư thứ hai chiếm 2,1% (6/282 ca).

Một số yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê là tuổi ≤ 50 ; đủ 3 ngày hóa trị khi hóa xạ đồng thời và thực hiện đủ 3 đợt hóa trị.

Biến cố bất lợi mạn tính

Có 9 ca tử vong do biến cố bất lợi mạn tính của xạ trị.

Ba biến cố bất lợi mạn tính độ 3-4 gặp nhiều nhất là giảm thính lực (23%), sâu răng (22%) và ù tai (13,1%).

Chất lượng cuộc sống ở người có sống thêm không bệnh từ 5 năm trở lên và tác động của biến cố bất lợi mạn tính

Điểm trung bình về chất lượng cuộc sống

Chất lượng cuộc sống tổng thể đạt trung bình 62,9 điểm. Về điểm trung bình các chức năng, chức năng thể chất: 83,7 điểm, chức năng vai trò: 78,6 điểm; chức năng cảm xúc: 75,4 điểm; chức năng nhận thức: 78,1 điểm; chức năng xã hội: 65,4 điểm.

Trong số điểm trung bình về chất lượng cuộc sống trong ung thư đầu cổ, ba điểm cao nhất theo xếp theo thứ tự từ trên xuống lần lượt là khô miệng (63,9); răng (58,7) và nước bọt dính (56,2).

Bất lợi mạn tính độ ≥ 2 ảnh hưởng lớn đến điểm trung bình chất lượng cuộc sống cốt lõi, cụ thể là các triệu chứng khô miệng mạn tính, mệt mỏi mạn tính; đau mạn tính; khó nuốt; ù tai; giảm thính lực; sâu răng; tổn thương thần kinh sợ não.

KIẾN NGHỊ

Mọi người bệnh ung thư vòm họng cần được tư vấn ngay trong thời gian điều trị để thực hiện tốt:

1. Theo dõi định kì với chuyên gia nha khoa.
2. Được đánh giá hàng năm về tình trạng thính lực với chuyên gia thính lực.

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

1. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương. **Tổng quan mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm ở người bệnh ung thư đầu cổ.** Tạp chí y học Việt Nam, Tập 471, số 10 năm 2018, trang 306-312
2. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương. **Khảo sát bước đầu chất lượng cuộc sống của người bệnh sau hơn 5 năm điều trị ung thư vòm mũi họng tại bệnh viện K.** Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2-2019, trang 223-227.
3. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương, Nguyễn Tiên Quang. **Ung thư thứ hai sau hóa xạ trị ung thư vòm họng: Báo cáo ca bệnh và nhìn lại y văn.** Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 3 năm 2020, trang 241-244.
4. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương, Trịnh Hùng Mạnh. **Sâu răng sau xạ trị ung thư biểu mô vòm mũi họng: báo cáo trường hợp bệnh và nhìn lại y văn.** Tạp chí y dược học, số 18 tháng 4.2021, trang 173-176.
5. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương, Nguyễn Ngọc Hoàng. **Viêm tủy cổ sau hóa xạ trị ung thư vòm: Báo cáo trường hợp bệnh và nhìn lại y văn.** Tạp chí y dược học, số 53 tháng 7.2022, trang 11-14.
6. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương. **Kết quả 10 năm sau hóa xạ trị bệnh nhân ung thư vòm họng giai đoạn II tại bệnh viện K.** Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 2-2022, trang 225-231.
7. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương. **Bệnh nhân sống hơn 5 năm sau hóa xạ trị ung thư vòm họng: Chất lượng cuộc sống và ảnh hưởng của ù tai mạn tính.** Tạp chí Y - Dược Lâm sàng 108, Tập 18 - Số đặc biệt 5/2023: Hội nghị khoa học Xạ trị ung thư năm 2023, trang 178-185.
8. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương. **Kết quả sống thêm 10 năm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-IVB sau hóa xạ đồng thời tại bệnh viện K.** Tạp chí y học Việt Nam, tập 528 Số 1 (2023), trang 4-8.

9. Trần Hùng, Ngô Thanh Tùng, Trần Thị Thanh Hương. **Ảnh hưởng của đau mạn tính đến chất lượng cuộc sống sau hơn 5 năm hóa xạ trị ung thư vòm họng tại bệnh viện K.** Tạp chí y học Việt Nam, tập 528 Số 2 (2023), trang 311-315.

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.* May 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdaviifar N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *World cancer research journal.* 2018;5(1)
3. Lv JW, Huang XD, Chen YP, et al. A National Study of Survival Trends and Conditional Survival in Nasopharyngeal Carcinoma: Analysis of the National Population-Based Surveillance Epidemiology and End Results Registry. *Cancer Res Treat.* Apr 2018;50(2):324-334. doi:10.4143/crt.2016.544
4. 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.* Feb 2018;77:16-21. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.12.004
5. Benjamin H. Lok JS FH, Nadeem Riaz, Shyam S. Rao, and Nancy Y. Lee. 41. Nasopharynx
In: Halperin EC, Brady LW, Wazer DE, Perez CA, eds. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*
Lippincott Williams & Wilkins; 2013:730-760.
6. McDowell L, Corry J, Ringash J, Rischin D. Quality of Life, Toxicity and Unmet Needs in Nasopharyngeal Cancer Survivors. *Front Oncol.* 2020;10:930. doi:10.3389/fonc.2020.00930
7. Cooper JS, Scott C, Marcial V, et al. The relationship of nasopharyngeal carcinomas and second independent malignancies based on the Radiation Therapy Oncology Group experience. *Cancer.* Mar 15 1991;67(6):1673-7. doi:10.1002/1097-0142(19910315)67:6<1673::aid-cncr2820670632>3.0.co;2-1
8. Wee J. Concurrent Chemotherapy-Enhanced Radiation: Trials and Conclusions. In: J. J. Lu JSC, A. W. M. Lee, ed. *Nasopharyngeal Cancer: Multidisciplinary Management.* Springer Berlin, Heidelberg; 2010:167-181.
9. Kasper BJTo. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as a Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer: A Commentary. 2020;25(4):e610.
10. Yu H, Yin X, Mao Y, Chen M, Tang Q, Yan S. The global burden of nasopharyngeal carcinoma from 2009 to 2019: an observational study based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Mar 2022;279(3):1519-1533. doi:10.1007/s00405-021-06922-2
11. Abreu I, Roriz D, Soares PB, Moreira Â, Caseiro F. CT neck anatomy demystified. European Congress of Radiology 2016; 2016:
12. Mahul B. Amin SBE, Frederick L. Greene, David R. Byrd, Robert K. Brookland, Mary Kay Washington, Jeffrey E. Gershenwald, Carolyn C. Compton,

- Kenneth R. Hess, Daniel C. Sullivan, J. Milburn Jessup, James D. Brierley, Lauri E. Gaspar, Richard L. Schilsky, Charles M. Balch, David P. Winchester, Elliot A. Asare, Martin Madera, Donna M. Gress, Laura R. Meyer. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. AJCC cancer staging manual. Springer Cham; 2017.
13. Sharif SET, Zawawi N, Yajid AI, Shukri NM, Mohamad I. Pathology classification of nasopharyngeal carcinoma. In: Abdullah B, Balasubramanian A, Lazim NM, eds. *An Evidence-Based Approach to the Management of Nasopharyngeal Cancer*. Academic Press; 2020:73-92.
 14. Chiang CL, Guo Q, Ng WT, et al. Prognostic Factors for Overall Survival in Nasopharyngeal Cancer and Implication for TNM Staging by UICC: A Systematic Review of the Literature. *Front Oncol*. 2021;11:703995. doi:10.3389/fonc.2021.703995
 15. Xie W, Yan O, Liu F, Han Y, Wang H. Prognostic Value of Survivin in Nasopharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer*. 2021;12(14):4399-4407. doi:10.7150/jca.46282
 16. Aronson JK. When I use a word . . . Medical definitions: adverse events, effects, and reactions. *Bmj*. Apr 21 2023;381:917. doi:10.1136/bmj.p917
 17. *Mosby's Medical Dictionary - E-Book: Mosby's Medical Dictionary - E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2012.
 18. Miller TP, Fisher BT, Getz KD, et al. Unintended consequences of evolution of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. *Pediatr Blood Cancer*. Jul 2019;66(7):e27747. doi:10.1002/pbc.27747
 19. Gilbert A, Piccinin C, Velikova G, et al. Linking the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Item Library to the Common Terminology Criteria for Adverse Events. *J Clin Oncol*. Nov 10 2022;40(32):3770-3780. doi:10.1200/jco.21.02017
 20. Lee AWM, Tung SY, Ng WT, et al. A multicenter, phase 3, randomized trial of concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus radiotherapy alone in patients with regionally advanced nasopharyngeal carcinoma: 10-year outcomes for efficacy and toxicity. *Cancer*. Nov 1 2017;123(21):4147-4157. doi:10.1002/cncr.30850
 21. Lee AW, Ng W, Hung W, et al. Major late toxicities after conformal radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma—patient-and treatment-related risk factors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2009;73(4):1121-1128.
 22. Sanguineti G, Geara FB, Garden AS, et al. Carcinoma of the nasopharynx treated by radiotherapy alone: determinants of local and regional control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 15 1997;37(5):985-96. doi:10.1016/s0360-3016(97)00104-1
 23. Perez CA. 35. Nasopharynx
In: Carlos A. Perez LWB, ed. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology, 3rd Edition*
Lippincott-Ravens; 1998:897-940.

24. Lee AW, Law SC, Ng SH, et al. Retrospective analysis of nasopharyngeal carcinoma treated during 1976-1985: late complications following megavoltage irradiation. *Br J Radiol*. Oct 1992;65(778):918-28. doi:10.1259/0007-1285-65-778-918
25. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1 2005;62(3):672-9. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.002
26. Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns. *Head Neck*. Jul 2005;27(7):555-65. doi:10.1002/hed.20189
27. Wang C, Wang F, Min X, et al. Toxicities of chemoradiotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an updated meta-analysis. *J Int Med Res*. Jul 2019;47(7):2832-2847. doi:10.1177/0300060519858031
28. Lee N, Xia P, Akazawa P, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2001;51(3):81-82.
29. Bucci M, Xia P, Lee N, et al. Intensity modulated radiation therapy for carcinoma of the nasopharynx: an update of the UCSF experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004;60(1):S317-S318.
30. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, Kraus DH, Berry SL, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jan 1 2006;64(1):57-62. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.057
31. Kam MK, Teo PM, Chau RM, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Dec 1 2004;60(5):1440-50. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.05.022
32. Chong Z. Improved local control with intensity modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2004;60(1):S317.
33. Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function. *Cancer*. Oct 1 2004;101(7):1584-93. doi:10.1002/cncr.20552
34. Kwong DL, Sham JS, Leung LH, et al. Preliminary results of radiation dose escalation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Feb 1 2006;64(2):374-81. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.968
35. Benjamin H. Lok JEL, and Nancy Y. Lee. CHAPTER 44: Nasopharynx. In: Edward C. Halperin DEW, Carlos A. Perez, Luther W. Brady., ed. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Seventh Edition*. Wolters Kluwer; 2019.

36. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. Mar 1 2021;39(7):840-859. doi:10.1200/JCO.20.03237
37. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol*. Jan 2018;126(1):25-36. doi:10.1016/j.radonc.2017.10.032
38. Manavis J, Sivridis L, Koukourakis MI. Nasopharyngeal carcinoma: the impact of CT-scan and of MRI on staging, radiotherapy treatment planning, and outcome of the disease. *Clin Imaging*. Mar-Apr 2005;29(2):128-33. doi:10.1016/j.clinimag.2004.04.004
39. Liao X-B, Mao Y-P, Liu L-Z, et al. How does magnetic resonance imaging influence staging according to AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma compared with computed tomography? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;72(5):1368-1377.
40. Brouwer CL, Steenbakkers RJ, Bourhis J, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*. 2015;117(1):83-90.
41. Sun Y, Yu X-L, Luo W, et al. Recommendation for a contouring method and atlas of organs at risk in nasopharyngeal carcinoma patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*. 2014;110(3):390-397.
42. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International Guideline on Dose Prioritization and Acceptance Criteria in Radiation Therapy Planning for Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 1 2019;105(3):567-580. doi:10.1016/j.ijrobp.2019.06.2540
43. Ou X, Miao Y, Wang X, Ding J, He X, Hu C. The feasibility analysis of omission of elective irradiation to level IB lymph nodes in low-risk nasopharyngeal carcinoma based on the 2013 updated consensus guideline for neck nodal levels. *Radiat Oncol*. Aug 18 2017;12(1):137. doi:10.1186/s13014-017-0869-x
44. Zhang F, Cheng YK, Li WF, et al. Investigation of the feasibility of elective irradiation to neck level Ib using intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma: a retrospective analysis. *BMC Cancer*. Oct 15 2015;15(1):709. doi:10.1186/s12885-015-1669-z
45. Co JL, Mejia MBA, Dizon JMR. Evidence on effectiveness of upper neck irradiation versus whole neck irradiation as elective neck irradiation in node-negative nasopharyngeal cancer: a meta-analysis. *Journal of global oncology*. 2016;4:1-11.
46. Li JG, Yuan X, Zhang LL, et al. A randomized clinical trial comparing prophylactic upper versus whole-neck irradiation in the treatment of patients with node-negative nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. Sep 1 2013;119(17):3170-6. doi:10.1002/cncr.28201

47. Gao Y, Zhu G, Lu J, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N0 nasopharyngeal carcinoma? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;77(5):1397-1402.
48. Tang LL, Tang XR, Li WF, et al. The feasibility of contralateral lower neck sparing intensity modulation radiated therapy for nasopharyngeal carcinoma patients with unilateral cervical lymph node involvement. *Oral Oncol*. Jun 2017;69:68-73. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.03.010
49. Xiao F, Dou S, Li Y, et al. Omitting the lower neck and sparing the glottic larynx in node-negative nasopharyngeal carcinoma was safe and feasible, and improved patient-reported voice outcomes. *Clinical and Translational Oncology*. 2019;21(6):781-789.
50. Lee NY, Kong L, Tam M, Lu JJ. Intensity-Modulated Radiation Therapy for Nasopharyngeal Cancer. In: Ma J, Lee NY, Lu JJ, eds. *Nasopharyngeal Cancer: A Practical Guide on Diagnosis and Treatment*. Springer International Publishing; 2021:71-81.
51. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol*. Apr 1998;16(4):1310-7. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1310
52. Lv JW, Zhou GQ, Li JX, et al. Magnetic Resonance Imaging-Detected Tumor Residue after Intensity-Modulated Radiation Therapy and its Association with Post-Radiation Plasma Epstein-Barr Virus Deoxyribonucleic Acid in Nasopharyngeal Carcinoma. *J Cancer*. 2017;8(5):861-869. doi:10.7150/jca.17957
53. He Y, Zhou Q, Shen L, et al. A retrospective study of the prognostic value of MRI-derived residual tumors at the end of intensity-modulated radiotherapy in 358 patients with locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol*. Apr 15 2015;10:89. doi:10.1186/s13014-015-0401-0
54. Huang X, Chen X, Zhao C, et al. Adding Concurrent Chemotherapy to Intensity-Modulated Radiotherapy Does Not Improve Treatment Outcomes for Stage II Nasopharyngeal Carcinoma: A Phase 2 Multicenter Clinical Trial. *Front Oncol*. 2020;10:1314. doi:10.3389/fonc.2020.01314
55. Wu X, Huang P, Peng P, et al. Long-term follow-up of a phase III study comparing radiotherapy with or without weekly oxaliplatin for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. 2013;24(8):2131-2136.
56. 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*. Jun 15 2013;119(12):2230-8. doi:10.1002/cncr.28049
57. Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-

- advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* Jan 2011;98(1):15-22. doi:10.1016/j.radonc.2010.09.023
58. 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.* Sep 20 2005;23(27):6730-8. doi:10.1200/JCO.2005.16.790
59. Chan AT, Leung S, Ngan RK, et al. Overall survival after concurrent cisplatin–radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute.* 2005;97(7):536-539.
60. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol.* Jul 1 2004;22(13):2643-53. doi:10.1200/JCO.2004.05.173
61. Lin J-C, Jan J-S, Hsu C-Y, Liang W-M, Jiang R-S, Wang W-Y. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival. *Journal of clinical oncology.* 2003;21(4):631-637.
62. Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* Jun 2015;16(6):645-55. doi:10.1016/S1470-2045(15)70126-9
63. 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.* Feb 2012;13(2):163-71. doi:10.1016/S1470-2045(11)70320-5
64. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* Apr 2017;75:150-158. doi:10.1016/j.ejca.2017.01.002
65. Chan ATC, Hui EP, Ngan RKC, et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA in Nasopharyngeal Cancer After Chemoradiation to Identify High-Risk Patients for Adjuvant Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* Jul 10 2018;36(31):JCO2018777847. doi:10.1200/JCO.2018.77.7847
66. You R, Cao YS, Huang PY, et al. The Changing Therapeutic Role of Chemoradiotherapy for Loco-regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma from Two/Three-Dimensional Radiotherapy to Intensity-Modulated Radiotherapy: A Network Meta-Analysis. *Theranostics.* 2017;7(19):4825-4835. doi:10.7150/thno.21815
67. Yan M, Kumachev A, Siu LL, Chan KK. Chemoradiotherapy regimens for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer.* Aug 2015;51(12):1570-9. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.027

68. Chen YP, Wang ZX, Chen L, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. Jan 2015;26(1):205-211. doi:10.1093/annonc/mdu507
69. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AW, et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(5):498.
70. Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al. Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of china. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2008;71(5):1356-64. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.12.028
71. Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. Oct 1 2005;23(28):6966-75. doi:10.1200/JCO.2004.00.7542
72. Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 1 2006;66(1):142-51. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.054
73. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*. Jul 6 2019;394(10192):64-80. doi:10.1016/S0140-6736(19)30956-0
74. Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol*. Feb 20 2005;23(6):1118-24. doi:10.1200/JCO.2005.12.081
75. Tan T, Lim WT, Fong KW, et al. Concurrent chemo-radiation with or without induction gemcitabine, Carboplatin, and Paclitaxel: a randomized, phase 2/3 trial in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr 1 2015;91(5):952-60. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.002
76. Fountzilas G, Ciuleanu E, Bobos M, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation. *Ann Oncol*. Feb 2012;23(2):427-35. doi:10.1093/annonc/mdr116
77. Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in

advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. Jan 10 2009;27(2):242-9. doi:10.1200/JCO.2008.18.1545

78. Li WF, Chen NY, Zhang N, et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer*. Jul 1 2019;145(1):295-305. doi:10.1002/ijc.32099

79. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. Nov 2016;17(11):1509-1520. doi:10.1016/S1470-2045(16)30410-7

80. Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. Sep 2019;119:87-96. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.007

81. Cao SM, Yang Q, Guo L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. Apr 2017;75:14-23. doi:10.1016/j.ejca.2016.12.039

82. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med*. Sep 19 2019;381(12):1124-1135. doi:10.1056/NEJMoa1905287

83. Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Endemic Nasopharyngeal Carcinoma: Individual Patient Data Pooled Analysis of Four Randomized Trials. *Clin Cancer Res*. Apr 15 2018;24(8):1824-1833. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2656

84. Frikha M, Auperin A, Tao Y, et al. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol*. Mar 1 2018;29(3):731-736. doi:10.1093/annonc/mdx770

85. Lee AWM, Ngan RKC, Ng WT, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. Aug 15 2020;126(16):3674-3688. doi:10.1002/cncr.32972

86. Lee AW, Ngan RK, Tung SY, et al. Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fractionation in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. Apr 15 2015;121(8):1328-38. doi:10.1002/cncr.29208

87. Guo R, Tang LL, Mao YP, et al. Proposed modifications and incorporation of plasma Epstein-Barr virus DNA improve the TNM staging system for Epstein-Barr virus-related nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. Jan 1 2019;125(1):79-89. doi:10.1002/cncr.31741
88. 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. *International Journal of Cancer*. 2019;144(7):1713-1722.
89. Hui EP, Li WF, Ma BB, et al. Integrating postradiotherapy plasma Epstein-Barr virus DNA and TNM stage for risk stratification of nasopharyngeal carcinoma to adjuvant therapy. *Ann Oncol*. Jun 2020;31(6):769-779. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.289
90. Lee VHF, Lam KO, Lee AWM. Chapter 10 - Standard of Care for Nasopharyngeal Carcinoma (2018–2020). In: Lee AWM, Lung ML, Ng WT, eds. *Nasopharyngeal Carcinoma*. Academic Press; 2019:205-238.
91. Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. Feb 15 2016;122(4):546-58. doi:10.1002/cncr.29795
92. Lin J-C. The Use of the EBV Blood Test in Clinical Management Decision. In: Ma J, Lee NY, Lu JJ, eds. *Nasopharyngeal Cancer: A Practical Guide on Diagnosis and Treatment*. Springer International Publishing; 2021:113-131.
93. Chan AT, Lo YM, Zee B, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA and residual disease after radiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. Nov 6 2002;94(21):1614-9. doi:10.1093/jnci/94.21.1614
94. Lin JC, Wang WY, Chen KY, et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med*. Jun 10 2004;350(24):2461-70. doi:10.1056/NEJMoa032260
95. Lin JC, Wang WY, Liang WM, et al. Long-term prognostic effects of plasma Epstein-Barr virus DNA by minor groove binder-probe real-time quantitative PCR on nasopharyngeal carcinoma patients receiving concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1 2007;68(5):1342-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.02.012
96. Wang WY, Twu CW, Chen HH, et al. Long-term survival analysis of nasopharyngeal carcinoma by plasma Epstein-Barr virus DNA levels. *Cancer*. Mar 1 2013;119(5):963-70. doi:10.1002/cncr.27853
97. Le QT, Jones CD, Yau TK, et al. A comparison study of different PCR assays in measuring circulating plasma Epstein-Barr virus DNA levels in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. Aug 15 2005;11(16):5700-7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-0648
98. Hou X, Zhao C, Guo Y, et al. Different clinical significance of pre- and post-treatment plasma Epstein-Barr virus DNA load in nasopharyngeal carcinoma

- treated with radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. Mar 2011;23(2):128-33. doi:10.1016/j.clon.2010.09.001
99. Liu TB, Zheng ZH, Pan J, Pan LL, Chen LH. Prognostic role of plasma Epstein-Barr virus DNA load for nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Clin Invest Med*. Feb 19 2017;40(1):E1-E12. doi:10.25011/cim.v40i1.28049
100. Zhang J, Shu C, Song Y, Li Q, Huang J, Ma X. Epstein–Barr virus DNA level as a novel prognostic factor in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(40)
101. Zhang W, Chen Y, Chen L, et al. The clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA assays in nasopharyngeal carcinoma: the dawn of a new era?: a systematic review and meta-analysis of 7836 cases. *Medicine (Baltimore)*. May 2015;94(20):e845. doi:10.1097/MD.0000000000000845
102. Leung SF, Chan KC, Ma BB, et al. Plasma Epstein-Barr viral DNA load at midpoint of radiotherapy course predicts outcome in advanced-stage nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol*. Jun 2014;25(6):1204-8. doi:10.1093/annonc/mdu117
103. Lin J-C, Wang W-Y, Liu Y-C. Impacts of plasma EBV DNA load during different time-points of induction chemotherapy plus radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. American Society of Clinical Oncology; 2018.
104. Sperry SM, Pagedar NA. Quality of Life Implications in Head and Neck Cancer. *Head and Neck Cancer*. Springer; 2020:39-57.
105. Group W. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine*. 1998;28(3):551-558.
106. Wotherspoon R, Kanatas A, Rogers S. Review of HaNDLE-on-QoL: a database of published papers that use questionnaires to report quality of life in patients with cancer of the head and neck. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;56(2):e5-e9.
107. Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States. *Eur J Cancer*. Jan 2019;107:153-163. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.024
108. Parkar S, Sharma A. Validation of European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-H&N35) Across Languages: A Systematic Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. Dec 2022;74(Suppl 3):6100-6107. doi:10.1007/s12070-021-02755-x
109. Hammerlid E, Adnan A, Silander E. Population-based reference values for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck module. *Head Neck*. Oct 2017;39(10):2036-2047. doi:10.1002/hed.24870
110. Economou D, Sun V. Survivorship care planning and quality of life. *Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient*. Springer; 2018:271-282.

111. Ferrell BR, Dow KH, Grant M. Measurement of the quality of life in cancer survivors. *Qual Life Res.* Dec 1995;4(6):523-31. doi:10.1007/BF00634747
112. Firkins J, Hansen L, Driessnack M, Dieckmann N. Quality of life in "chronic" cancer survivors: a meta-analysis. *J Cancer Surviv.* Aug 2020;14(4):504-517. doi:10.1007/s11764-020-00869-9
113. Taylor K, Singer S. Long-term quality of life in head and neck cancer patients. *Der Onkologe.* 2019/11/01 2019;25(S2):125-131. doi:10.1007/s00761-019-0527-z
114. Bjordal K, Kaasa S, Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Mar 1 1994;28(4):847-56. doi:10.1016/0360-3016(94)90104-x
115. Rogers SN, Hannah L, Lowe D, Magennis P. Quality of life 5-10 years after primary surgery for oral and oro-pharyngeal cancer. *J Craniomaxillofac Surg.* Jun 1999;27(3):187-91. doi:10.1016/s1010-5182(99)80049-3
116. Oskam IM, Verdonck-de Leeuw IM, Aaronson NK, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in long-term oral and oropharyngeal cancer survivors and the perceived need for supportive care. *Oral Oncol.* May 2013;49(5):443-8. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.12.005
117. Tsai WL, Huang TL, Liao KC, et al. Impact of late toxicities on quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer.* Nov 21 2014;14:856. doi:10.1186/1471-2407-14-856
118. Kluetz PG, Slagle A, Papadopoulos EJ, et al. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Symptomatic Adverse Events, Physical Function, and Disease-Related Symptoms. *Clin Cancer Res.* Apr 1 2016;22(7):1553-8. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2035
119. Groenvold M, Aaronson NK, Darlington AE, et al. Focusing on Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials-Letter. *Clin Cancer Res.* Nov 15 2016;22(22):5617. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1529
120. Efficace F, Collins GS, Cottone F, et al. Patient-Reported Outcomes as Independent Prognostic Factors for Survival in Oncology: Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health.* Feb 2021;24(2):250-267. doi:10.1016/j.jval.2020.10.017
121. Fang FM, Tsai WL, Chien CY, et al. Pretreatment quality of life as a predictor of distant metastasis and survival for patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol.* Oct 1 2010;28(28):4384-9. doi:10.1200/JCO.2010.28.8324
122. Guo SS, Hu W, Chen QY, et al. Pretreatment quality of life as a predictor of survival for patients with nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT. *BMC Cancer.* Jan 31 2018;18(1):114. doi:10.1186/s12885-018-4003-8
123. Song T, Fang M, Zhang XB, Zhang P, Xie RF, Wu SX. Sustained improvement of quality of life for nasopharyngeal carcinoma treated by intensity modulated radiation therapy in long-term survivors. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):5658-66.

124. Huang TL, Chien CY, Tsai WL, et al. Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck*. Apr 2016;38 Suppl 1:E1026-32. doi:10.1002/hed.24150
125. Pan XB, Huang ST, Chen KH, et al. Intensity-modulated radiotherapy provides better quality of life than two-dimensional conventional radiotherapy for patients with stage II nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. Jul 11 2017;8(28):46211-46218. doi:10.18632/oncotarget.17582
126. Pan XB, Huang ST, Chen KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy degrades the quality of life of patients with stage II nasopharyngeal carcinoma as compared to radiotherapy. *Oncotarget*. Feb 21 2017;8(8):14029-14038. doi:10.18632/oncotarget.14932
127. McDowell LJ, Rock K, Xu W, et al. Long-Term Late Toxicity, Quality of Life, and Emotional Distress in Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2018;102(2):340-352. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.060
128. Minh HV, Hoạt LN. Phương pháp chọn mẫu và tính toán cỡ mẫu trong nghiên cứu khoa học sức khỏe. *Trường đại học Y tế công cộng, Mạng lưới nghiên cứu khoa học sức khỏe Việt Nam*, tr. 2020;52
129. Lee AW, Tung SY, Chua DT, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. Aug 4 2010;102(15):1188-98. doi:10.1093/jnci/djq258
130. Health UDo, Services H. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4. 03. *US Department of Health and Human Services, Washington, DC*. 2010;
131. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. Feb 2 2000;92(3):205-16. doi:10.1093/jnci/92.3.205
132. Brody T. *Clinical trials: study design, endpoints and biomarkers, drug safety, and FDA and ICH guidelines*. Academic press; 2016.
133. Program CTE. Common Toxicity Criteria version 2.0 (CTC). 1999;
134. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (ed 3). Brussels, Belgium. EORTC publications; 2001.
135. Scott NW, Fayers P, Aaronson NK, et al. EORTC QLQ-C30 reference values manual. 2008;
136. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* LAWRENCE ERLBAUM ASSOCIATES, PUBLISHERS 1988.
137. Zhang ZJ, Shi LL, Hong XH, et al. A Bayesian network meta-analysis of the primary definitive therapies for locoregionally advanced nasopharyngeal

- carcinoma: IC+CCRT, CCRT+AC, and CCRT alone. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265551. doi:10.1371/journal.pone.0265551
138. Blanchard P, Lee AWM, Carmel A, et al. Meta-analysis of chemotherapy in nasopharynx carcinoma (MAC-NPC): An update on 26 trials and 7080 patients. *Clin Transl Radiat Oncol*. Jan 2022;32:59-68. doi:10.1016/j.ctro.2021.11.007
139. Li M, Zhang B, Chen Q, et al. Concurrent chemoradiotherapy with additional chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A pooled analysis of propensity score-matching studies. *Head Neck*. Jun 2021;43(6):1912-1927. doi:10.1002/hed.26664
140. Chen L, Zhang Y, Lai SZ, et al. 10-Year Results of Therapeutic Ratio by Intensity-Modulated Radiotherapy Versus Two-Dimensional Radiotherapy in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncologist*. Jan 2019;24(1):e38-e45. doi:10.1634/theoncologist.2017-0577
141. Niu X, Xue F, Liu P, Hu C, He X. Long-term outcomes of nasopharyngeal carcinoma patients with T1-2 stage in intensity-modulated radiotherapy era. *Int J Med Sci*. 2022;19(2):267-273. doi:10.7150/ijms.68394
142. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F, et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*. Jun 2016;102:47-54. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.03.012
143. Salimi F, Saavedra F, Andrews B, FitzGerald J, Winter SC. Trans-cutaneous electrical nerve stimulation to treat dry mouth (xerostomia) following radiotherapy for head and neck cancer. A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)*. Mar 2021;63:102146. doi:10.1016/j.amsu.2021.01.094
144. Ni X, Tian T, Chen D, et al. Acupuncture for Radiation-Induced Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. Jan-Dec 2020;19:1534735420980825. doi:10.1177/1534735420980825
145. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, Singh AK. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol*. Jan 10 2019;10(1):1-13. doi:10.5306/wjco.v10.i1.1
146. Park B, Noh H, Choi DJ. Herbal Medicine for Xerostomia in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Integr Cancer Ther*. Jun 2018;17(2):179-191. doi:10.1177/1534735417728336
147. Nik Nabil WN, Lim RJ, Chan SY, Lai NM, Liew AC. A systematic review on Chinese herbal treatment for radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Complement Ther Clin Pract*. Feb 2018;30:6-13. doi:10.1016/j.ctcp.2017.10.004
148. Moore C, McLister C, Cardwell C, O'Neill C, Donnelly M, McKenna G. Dental caries following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Oral Oncol*. Jan 2020;100:104484. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.104484

149. Brignardello-Petersen R. Systematic review suggests important variability in the incidence of caries after radiotherapy. *J Am Dent Assoc.* Jun 2020;151(6):e51. doi:10.1016/j.adaj.2020.01.011
150. Liang X, Zhang J, Peng G, Li J, Bai S. Radiation caries in nasopharyngeal carcinoma patients after intensity-modulated radiation therapy: A cross-sectional study. *J Dent Sci.* Mar 2016;11(1):1-7. doi:10.1016/j.jds.2015.09.003
151. Haynes DA, Vanison CC, Gillespie MB. The Impact of Dental Care in Head and Neck Cancer Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope.* Jan 2022;132(1):45-52. doi:10.1002/lary.29494
152. Fong R, Ward EC, Rumbach AF. Dysphagia after chemo-radiation for nasopharyngeal cancer: A scoping review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* Mar 2020;6(1):10-24. doi:10.1016/j.wjorl.2020.02.005
153. Schindler A, Denaro N, Russi EG, et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* Nov 2015;96(2):372-84. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.06.005
154. Goyal N, Day A, Epstein J, et al. Head and neck cancer survivorship consensus statement from the American Head and Neck Society. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* Feb 2022;7(1):70-92. doi:10.1002/lio2.702
155. Trevis KJ, McLachlan NM, Wilson SJ. A systematic review and meta-analysis of psychological functioning in chronic tinnitus. *Clin Psychol Rev.* Mar 2018;60:62-86. doi:10.1016/j.cpr.2017.12.006
156. Isaradisaikul SK, Chowsilpa S. Ototoxicity after chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Nasopharynx Cancer.* 2020;4:9.
157. Mazurek B, Hesse G, Dobel C, Kratzsch V, Lahmann C, Sattel H. Chronic Tinnitus: Diagnosis and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2022;119(13):219.
158. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck.* Nov 2013;35(11):1662-8. doi:10.1002/hed.23201
159. Wang J, Chen YY, Tai A, et al. Sensorineural Hearing Loss after Combined Intensity Modulated Radiation Therapy and Cisplatin-Based Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Transl Oncol.* Dec 2015;8(6):456-62. doi:10.1016/j.tranon.2015.10.003
160. Zadik Y, Ganor Y, Rimon O, Bersudski E, Meirovitz A. Assessment of jaw osteonecrosis diagnostic criteria in cancer patients with a history of radiation therapy and exposure to bone-modifying agents. *Radiother Oncol.* Mar 2021;156:275-280. doi:10.1016/j.radonc.2020.12.026
161. Lajolo C, Rupe C, Gioco G, et al. Osteoradionecrosis of the jaws due to teeth extractions during and after radiotherapy: a systematic review. *Cancers.* 2021;13(22):5798.
162. Guerrero KGV, Garza NE, Silva JYG, et al. Osteonecrosis of the jaw: An update. *Int J Appl Dent Sci.* 2021;7:173-177.

163. Tan BC, Khor TH. Radiation myelitis in carcinoma of the nasopharynx. *Clin Radiol*. Jul 1969;20(3):329-31. doi:10.1016/s0009-9260(69)80151-0
164. Alghamdi M, Wong S, Medin P, et al. Spinal Cord Tolerance and Risk of Radiation Myelopathy. In: Chang EL, Brown PD, Lo SS, Sahgal A, Suh JH, eds. *Adult CNS Radiation Oncology*. Springer International Publishing; 2018:533-547:chap Chapter 37.
165. Carausu M, Beddok A, Langer A, et al. Radiation myelitis after pembrolizumab administration, with favorable clinical evolution and safe rechallenge: a case report and review of the literature. *J Immunother Cancer*. Nov 21 2019;7(1):317. doi:10.1186/s40425-019-0803-x
166. Mokhtari S, Kaley TJ. Neurologic Complications of Head and Neck Cancer. *Cancer Neurology in Clinical Practice*. Springer; 2018:527-539.
167. Chow JCH, Tam AHP, Cheung KM, et al. Second primary cancer after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A territory-wide study by HKNPCSG. *Oral Oncol*. Dec 2020;111:105012. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.105012
168. Zhang LL, Li GH, Li YY, Qi ZY, Lin AH, Sun Y. Risk Assessment of Secondary Primary Malignancies in Nasopharyngeal Carcinoma: A Big-Data Intelligence Platform-Based Analysis of 6,377 Long-term Survivors from an Endemic Area Treated with Intensity-Modulated Radiation Therapy during 2003-2013. *Cancer Res Treat*. Jul 2019;51(3):982-991. doi:10.4143/crt.2018.298
169. Chan JY, Gooi Z, Mydlarz WK, Agrawal N. Risk of second primary malignancy after nasopharyngeal carcinoma in the United States: A population-based study. *Head Neck*. Apr 2016;38 Suppl 1(S1):E1130-6. doi:10.1002/hed.24173
170. Chow JCH, Au KH, Mang OWK, Cheung KM, Ngan RKC. Risk, pattern and survival impact of second primary tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma following definitive intensity-modulated radiotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. Feb 2019;15(1):48-55. doi:10.1111/ajco.12994
171. Abel E, Silander E, Nyman J, Bjork-Eriksson T, Hammerlid E. Long-Term Aspects of Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients Treated With Intensity Modulated Radiation Therapy: A 5-Year Longitudinal Follow-up and Comparison with a Normal Population Cohort. *Adv Radiat Oncol*. Jan-Feb 2020;5(1):101-110. doi:10.1016/j.adro.2019.07.015
172. Huang TL, Chien CY, Tsai WL, et al. Long-term late toxicities and quality of life for survivors of nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy versus non-intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck*. Apr 2016;38 Suppl 1(S1):E1026-32. doi:10.1002/hed.24150
173. Capozzi LC, Nishimura KC, McNeely ML, Lau H, Culos-Reed SN. The impact of physical activity on health-related fitness and quality of life for patients with head and neck cancer: a systematic review. *Br J Sports Med*. Mar 2016;50(6):325-38. doi:10.1136/bjsports-2015-094684

174. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. May 2016;66(3):203-39. doi:10.3322/caac.21343
175. Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. Jul 2012;48(11):1713-21. doi:10.1016/j.ejca.2012.02.059
176. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. Jan 1998;16(1):139-44. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.139
177. Anatchkova MD, Bjorner JB. Health and role functioning: the use of focus groups in the development of an item bank. *Qual Life Res*. Feb 2010;19(1):111-23. doi:10.1007/s11136-009-9570-3
178. Gamper EM, Petersen MA, Aaronson N, et al. Development of an item bank for the EORTC Role Functioning Computer Adaptive Test (EORTC RF-CAT). *Health Qual Life Outcomes*. May 6 2016;14(1):72. doi:10.1186/s12955-016-0475-x
179. Stefanut AM, Vintila M, Tudorel OI. The Relationship of Dyadic Coping With Emotional Functioning and Quality of the Relationship in Couples Facing Cancer-A Meta-Analysis. *Front Psychol*. 2020;11:594015. doi:10.3389/fpsyg.2020.594015
180. Jabbarian LJ, Groenvold M, Petersen MA, et al. Assessing Emotional Functioning with Increased Power: Relative Validity of a Customized EORTC Short Form in the International ACTION Trial. *Value Health*. Jan 2019;22(1):92-98. doi:10.1016/j.jval.2018.07.002
181. Shunmugasundaram C, Rutherford C, Butow PN, Sundaresan P, Dhillon HM. What are the optimal measures to identify anxiety and depression in people diagnosed with head and neck cancer (HNC): a systematic review. *J Patient Rep Outcomes*. Apr 23 2020;4(1):26. doi:10.1186/s41687-020-00189-7
182. National Comprehensive Cancer Network %J National Comprehensive Cancer Network Inc v. Practice guidelines in oncology, version 1.2002: Distress management. 2002;1
183. Riba MB, Donovan KA, Andersen B, et al. Distress Management, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. Oct 1 2019;17(10):1229-1249. doi:10.6004/jnccn.2019.0048
184. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. Nov 2012;38(7):926-34. doi:10.1016/j.ctrv.2012.05.002
185. Fernandes HA, Richard NM, Edelstein K. Cognitive rehabilitation for cancer-related cognitive dysfunction: a systematic review. *Support Care Cancer*. Sep 2019;27(9):3253-3279. doi:10.1007/s00520-019-04866-2

186. Miladi N, Dossa R, Dogba MJ, Cleoplat-Jolicoeur MIF, Gagnon B. Psychostimulants for cancer-related cognitive impairment in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. Oct 2019;27(10):3717-3727. doi:10.1007/s00520-019-04907-w
187. Denlinger CS, Sanft T, Moslehi JJ, et al. NCCN guidelines insights: survivorship, version 2.2020: featured updates to the NCCN guidelines. 2020;18(8):1016-1023.
188. Schilstra CE, Fardell JE, Burns MA, et al. Determinants of social functioning among adolescents and young adults with cancer: A systematic review. *Psychooncology*. Oct 2021;30(10):1626-1642. doi:10.1002/pon.5740
189. Bossi P, Di Pede P, Guglielmo M, et al. Prevalence of Fatigue in Head and Neck Cancer Survivors. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. May 2019;128(5):413-419. doi:10.1177/0003489419826138
190. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol*. Jun 10 2014;32(17):1840-50. doi:10.1200/JCO.2013.53.4495
191. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res*. 1993;37(2):147-53. doi:10.1016/0022-3999(93)90081-p
192. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. Oct 2014;11(10):597-609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127
193. Reinertsen KV, Loge JH, Brekke M, Kiserud CE. Chronic fatigue in adult cancer survivors. *Tidsskr Nor Laegeforen*. Nov 14 2017;137(21)Kronisk tretthet hos voksne kreftoverlevende. doi:10.4045/tidsskr.17.0040
194. Radbruch L, Strasser F, Elsner F, et al. Fatigue in palliative care patients -- an EAPC approach. *Palliat Med*. Jan 2008;22(1):13-32. doi:10.1177/0269216307085183
195. Howell D, Keshavarz H, Broadfield L, et al. A pan Canadian practice guideline for screening, assessment, and management of cancer-related fatigue in adults (Version 2). 2015;
196. Egeland T, Angelsen A, Haug R, Henriksen JO, Lea TE, Saugstad OD. What exactly is myalgic encephalomyelitis? *Tidsskr Nor Laegeforen*. Oct 20 2015;135(19):1756-9. doi:10.4045/tidsskr.15.0089
197. Stone PC, Minton O. Cancer-related fatigue. *Eur J Cancer*. May 2008;44(8):1097-104. doi:10.1016/j.ejca.2008.02.037
198. Corbett TK, Groarke A, Devane D, Carr E, Walsh JC, McGuire BE. The effectiveness of psychological interventions for fatigue in cancer survivors: systematic review of randomised controlled trials. *Syst Rev*. Dec 13 2019;8(1):324. doi:10.1186/s13643-019-1230-2
199. Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:479-494. doi:10.2147/NDT.S150464

200. Johns SA, Tarver WL, Secinti E, et al. Effects of mindfulness-based interventions on fatigue in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. Apr 2021;160:103290. doi:10.1016/j.critrevonc.2021.103290
201. Altice CK, Banegas MP, Tucker-Seeley RD, Yabroff KR. Financial Hardships Experienced by Cancer Survivors: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst*. Feb 2017;109(2)doi:10.1093/jnci/djw205
202. Shih YT, Chien CR. A review of cost communication in oncology: Patient attitude, provider acceptance, and outcome assessment. *Cancer*. May 15 2017;123(6):928-939. doi:10.1002/cncr.30423
203. Smith GL, Lopez-Olivo MA, Advani PG, et al. Financial Burdens of Cancer Treatment: A Systematic Review of Risk Factors and Outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. Oct 1 2019;17(10):1184-1192. doi:10.6004/jnccn.2019.7305
204. Chan RJ, Gordon LG, Tan CJ, et al. Relationships between financial toxicity and symptom burden in cancer survivors: a systematic review. 2019;57(3):646-660. e1.
205. Massa ST, Osazuwa-Peters N, Adjei Boakye E, Walker RJ, Ward GM. Comparison of the Financial Burden of Survivors of Head and Neck Cancer With Other Cancer Survivors. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. Mar 1 2019;145(3):239-249. doi:10.1001/jamaoto.2018.3982
206. Ma S, Iovoli A, Singh AJIJoRO, Biology, Physics. Association of significant financial burden with survival for head and neck cancer patients treated with radiation therapy. 2020;108(3):e400.
207. Levy MH, Chwistek M, Mehta RS. Management of chronic pain in cancer survivors. *Cancer J*. Nov-Dec 2008;14(6):401-9. doi:10.1097/PPO.0b013e31818f5aa7
208. Ciesielski T, Iyengar R, Bothra A, Tomala D, Cislo G, Gage BF. A Tool to Assess Risk of De Novo Opioid Abuse or Dependence. *Am J Med*. Jul 2016;129(7):699-705 e4. doi:10.1016/j.amjmed.2016.02.014
209. Glare PA, Davies PS, Finlay E, et al. Pain in cancer survivors. *J Clin Oncol*. Jun 1 2014;32(16):1739-47. doi:10.1200/JCO.2013.52.4629
210. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic pain in the cancer survivor: a new frontier. *Pain Med*. Mar 2007;8(2):189-98. doi:10.1111/j.1526-4637.2006.00220.x
211. Logan HL, Bartoshuk LM, Fillingim RB, Tomar SL, Mendenhall WMJP. Metallic taste phantom predicts oral pain among 5-year survivors of head and neck cancer. 2008;140(2):323-331.
212. Cramer JD, Johnson JT, Nilsen ML. Pain in Head and Neck Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Quality-of-Life Impact. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Nov 2018;159(5):853-858. doi:10.1177/0194599818783964
213. Dugue J, Humbert M, Bendiane MK, Bouhnik AD, Babin E, Licaj I. Head and neck cancer survivors' pain in France: the VICAN study. *J Cancer Surviv*. Feb 2022;16(1):119-131. doi:10.1007/s11764-021-01010-0

214. Blanchard D, Bollet M, Dreyer C, et al. Management of somatic pain induced by head and neck cancer treatment: pain following radiation therapy and chemotherapy. Guidelines of the French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. Sep 2014;131(4):253-6. doi:10.1016/j.anorl.2014.07.001
215. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. Sep 20 2016;34(27):3325-45. doi:10.1200/JCO.2016.68.5206
216. Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet*. Mar 24 2012;379(9821):1129-41. doi:10.1016/S0140-6736(11)60750-2
217. Ayoub AI, Attia M, El Kady HM, Ashour AJTJoTEPHA. Insomnia among community dwelling elderly in Alexandria, Egypt. 2014;89(3):136-142.
218. Suls J, Green PA, Davidson KWJPM. A biobehavioral framework to address the emerging challenge of multi-morbidity. 2016;78(3):281.
219. Shi T, Min M, Sun C, Zhang Y, Liang M, Sun YJJs. Does insomnia predict a high risk of cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. 2020;29(1):e12876.
220. Garland SN, Johnson JA, Savard J, et al. Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia in cancer patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1113-24. doi:10.2147/NDT.S47790
221. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol*. Jan 10 2010;28(2):292-8. doi:10.1200/JCO.2009.22.5011
222. Santoso AM, Jansen F, de Vries R, Leemans CR, van Straten A, Verdonck-de Leeuw IMJSmr. Prevalence of sleep disturbances among head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. 2019;47:62-73.
223. Garland SN, Mahon K, Irwin MR. Integrative Approaches for Sleep Health in Cancer Survivors. *Cancer J*. Sep/Oct 2019;25(5):337-342. doi:10.1097/PPO.0000000000000398
224. Ge X, Liao Z, Yuan J, et al. Radiotherapy-related quality of life in patients with head and neck cancers: a meta-analysis. *Support Care Cancer*. Jun 2020;28(6):2701-2712. doi:10.1007/s00520-019-05077-5
225. Verdonck-de Leeuw I, Dawson C, Licitra L, et al. European Head and Neck Society recommendations for head and neck cancer survivorship care. *Oral Oncol*. Oct 2022;133:106047. doi:10.1016/j.oraloncology.2022.106047
226. Rhoten BA, Davis AJ, Baraff BN, Holler KH, Dietrich MSJTj. Priorities and Preferences of Patients With Head and Neck Cancer for Discussing and Receiving Information About Sexuality and Perception of Self-Report Measures. 2020;17(8):1529-1537.

227. Rhoten BA. Head and Neck Cancer and Sexuality: A Review of the Literature. *Cancer Nurs.* Jul-Aug 2016;39(4):313-20. doi:10.1097/NCC.0000000000000289
228. Psoter WJ, Aguilar ML, Levy A, Baek LS, Morse DEJJoPI, Esthetic, Dentistry R. A preliminary study on the relationships between global health/quality of life and specific head and neck cancer quality of life domains in Puerto Rico. 2012;21(6):460-471.
229. Zwahlen RA, Dannemann C, Grätz KW, et al. Quality of life and psychiatric morbidity in patients successfully treated for oral cavity squamous cell cancer and their wives. 2008;66(6):1125-1132.
230. Low C, Fullarton M, Parkinson E, et al. Issues of intimacy and sexual dysfunction following major head and neck cancer treatment. *Oral Oncol.* Oct 2009;45(10):898-903. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.03.014
231. Rogers SN, Hazeldine P, O'Brien K, Lowe D, Roe BJE AoO-R-L. How often do head and neck cancer patients raise concerns related to intimacy and sexuality in routine follow-up clinics? 2015;272(1):207-217.
232. Jakob M, Manz M, Schrock A, Bootz F, Eichhorn K. [Analysis of quality of life outcome for nasopharyngeal carcinoma patients after treatment]. *Laryngorhinootologie.* Apr 2013;92(4):244-50. Posttherapeutische Lebensqualität beim Nasopharynxkarzinom. doi:10.1055/s-0032-1330020
233. Singer S, Danker H, Dietz A, et al. Sexual problems after total or partial laryngectomy. *Laryngoscope.* Dec 2008;118(12):2218-24. doi:10.1097/MLG.0b013e318182cdc6
234. Moreno KF, Khabbaz E, Gaitonde K, Meinzen-Derr J, Wilson KM, Patil YJ. Sexuality after treatment of head and neck cancer: findings based on modification of sexual adjustment questionnaire. *Laryngoscope.* Jul 2012;122(7):1526-31. doi:10.1002/lary.23347
235. Hautamäki K, Miettinen M, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Aalto P, Lehto JJCn. Opening communication with cancer patients about sexuality-related issues. 2007;30(5):399-404.
236. de Las Penas R, Majem M, Perez-Altozano J, et al. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clin Transl Oncol.* Jan 2019;21(1):87-93. doi:10.1007/s12094-018-02009-3
237. Nekhlyudov L, Lacchetti C, Davis NB, et al. Head and neck cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Cancer Society guideline. 2017;35(14):1606-1621.
238. Daniel S. Psychosocial and Quality of Life Issues in Dysphagia. *Dysphagia Management in Head and Neck Cancers.* Springer; 2018:199-210.
239. So WK, Chan RJ, Chan DN, et al. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review. *Eur J Cancer.* Oct 2012;48(15):2391-408. doi:10.1016/j.ejca.2012.04.005

240. Morton RP, Izzard ME. Quality-of-life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg*. Jul 2003;27(7):884-9. doi:10.1007/s00268-003-7117-2
241. Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, et al. Impact of dysphagia on quality of life after treatment of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 1 2005;61(3):772-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.06.017
242. Campbell BH, Spinelli K, Marbella AM, Myers KB, Kuhn JC, Layde PM. Aspiration, weight loss, and quality of life in head and neck cancer survivors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Sep 2004;130(9):1100-3. doi:10.1001/archotol.130.9.1100
243. Silveira MH, Dedivitis RA, Queija DS, Nascimento PC. Quality of life in swallowing disorders after nonsurgical treatment for head and neck cancer. *Int Arch Otorhinolaryngol*. Jan 2015;19(1):46-54. doi:10.1055/s-0034-1395790
244. Garcia-Peris P, Paron L, Velasco C, et al. Long-term prevalence of oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer patients: Impact on quality of life. *Clin Nutr*. Dec 2007;26(6):710-7. doi:10.1016/j.clnu.2007.08.006
245. Ellis PD. *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. Cambridge university press; 2010.
246. Thompson B. Effect sizes, confidence intervals, and confidence intervals for effect sizes. *Psychology in the Schools*. 2007;44(5):423-432.
247. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*. Nov 26 2013;4:863. doi:10.3389/fpsyg.2013.00863
248. Fidler F. The fifth edition of the APA Publication Manual: Why its statistics recommendations are so controversial. *Educational and Psychological Measurement*. 2002;62(5):749-770.
249. Zhou X, Liu P, Wang X. Temporal Lobe Necrosis Following Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: New Insight Into the Management. Review. *Front Oncol*. 2021-January-21 2020;10(3114):593487. doi:10.3389/fonc.2020.593487
250. Zhou GQ, Yu XL, Chen M, et al. Radiation-induced temporal lobe injury for nasopharyngeal carcinoma: a comparison of intensity-modulated radiotherapy and conventional two-dimensional radiotherapy. *PLoS One*. 2013;8(7):e67488. doi:10.1371/journal.pone.0067488
251. Wu VWC, Tam SY. Radiation induced temporal lobe necrosis in nasopharyngeal cancer patients after radical external beam radiotherapy. *Radiat Oncol*. May 15 2020;15(1):112. doi:10.1186/s13014-020-01560-0
252. Prayongrat A, Lertbutsayanukul C. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Annals of Nasopharynx Cancer; Vol 4 (June 2020): Annals of Nasopharynx Cancer*. 2020;
253. Fan CY, Lin CS, Chao HL, et al. Risk of hypothyroidism among patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy: A Population-Based Cohort Study. *Radiother Oncol*. Jun 2017;123(3):394-400. doi:10.1016/j.radonc.2017.04.025

254. Texakalidis P, Giannopoulos S, Tsouknidas I, et al. Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. May 2020;42(5):1077-1088. doi:10.1002/hed.26102
255. Liao W, Zheng Y, Bi S, et al. Carotid stenosis prevalence after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Radiother Oncol*. Apr 2019;133:167-175. doi:10.1016/j.radonc.2018.11.013

PHỤ LỤC

TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG (RECIST 2000)

Đáp ứng hoàn toàn (Complete response - CR): Bệnh hết hoàn toàn, ít nhất kéo dài trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.

Đáp ứng một phần (Partial response - PR): Giảm $\geq 30\%$ kích thước của 2 tổn thương lớn nhất và không tăng kích thước của các tổn thương khác hoặc xuất hiện tổn thương mới trong thể tích điều trị.

Bệnh không thay đổi (Stable Disease - SD): Đáp ứng với điều trị nằm giữa mức đáp ứng một phần và bệnh tiến triển

Bệnh tiến triển (Progression disease - PD): Tăng kích thước của các tổn thương $>20\%$ hoặc xuất hiện bất kỳ một tổn thương mới

THUẬT NGỮ, TIÊU CHUẨN CHUNG VỀ CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI

Theo Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.03

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Thiếu máu	Hemoglobin (Hgb) < bình thường - 100 g/L	Hgb <100 - 80g/L	Hgb <80 g/L; chỉ định truyền máu	Có hậu quả đe dọa tính mạng, chỉ định can thiệp khẩn cấp	Chết
Giảm số lượng bạch cầu	<mức bình thường - 3.0 x 10 ⁹ /L	<3.0 - 2.0 x 10 ⁹ /L	<2.0 - 1.0 x 10 ⁹ /L	<1.0 x 10 ⁹ /L	
Giảm số lượng bạch cầu trung tính	<mức bình thường - 1.5 x 10 ⁹ /L	<1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L	<1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L	<0.5 x 10 ⁹ /L	
Giảm số lượng tiểu cầu	<mức bình thường - 75.0 x 10 ⁹ /L	<75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /L	<50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L	<25.0 x 10 ⁹ /L	
Tăng GOT máu (AST)	>giá trị giới hạn trên của bình thường - 3.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	>3.0 - 5.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	>5.0 - 20.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	>20.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	
Tăng GPT máu (ALT)	>giá trị giới hạn trên của bình thường - 3.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	>3.0 - 5.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	>5.0 - 20.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	>20.0 lần giá trị giới hạn trên mức bình thường	
Tăng Creatinine	>1 - 1.5 giá trị giới hạn (trên) của bình thường	>1.5 - 3.0 trị số giới hạn (trên) bình thường	3.0 - 6.0 trị số giới hạn (trên) bình thường	>6.0 trị số giới hạn (trên) bình thường	
Viêm da bức xạ	Ban đỏ mờ nhạt hoặc khô bong	Ban đỏ vừa đến nhanh (brisk); bong da ẩm ướt loang lổ, chủ yếu giới hạn ở các nếp da và nếp nhăn phù nề vừa phải.	Bong da ẩm ở khu vực khác ngoài các nếp da và nếp nhăn; chảy máu do chấn thương nhỏ hoặc cọ xát	Hậu quả gây đe dọa tính mạng; hoại tử da hoặc loét dày hết lớp hạ bì; chảy máu tự phát từ vị trí có liên quan; cần chỉ định ghép da	Chết

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Khô miệng	Có triệu chứng (ví dụ, khô hoặc dính nước bọt) nhưng không phải thay đổi chế độ ăn uống; lưu lượng nước bọt khi không có kích thích > 0.2 ml / phút	Triệu chứng vừa phải; phải thay đổi chế độ ăn qua miệng (ví dụ, nhiều nước, các chất nhòn khác, chế độ ăn uống hạn chế loại chưa chế biến và / hoặc thực phẩm mềm, ẩm); nước bọt khi không kích thích từ 0.1-0,2 ml / phút	Không có khả năng dinh dưỡng đầy đủ qua đường miệng; phải chỉ định ăn qua xông dạ dày hoặc dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch; lưu lượng nước bọt khi không kích thích < 0,1 ml / phút		
Ỉa chảy	Ỉa tăng, < 4 lần mỗi ngày trên mức cơ sở; tăng nhẹ phân so với mức cơ sở	Ỉa tăng 4-6 lần mỗi ngày trên mức cơ sở; tăng lượng phân vừa phải so với mức cơ sở	Ỉa tăng > = 7 lần mỗi ngày trên mức cơ sở; không kiểm soát được; chỉ định nhập viện; tăng nhiều phân so với ban đầu; hạn chế tự chăm sóc trong hoạt động hàng ngày	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu	Chết
Nôn	1-2 lần (cách nhau 5 phút) trong 24 giờ	3-5 lần (cách nhau 5 phút) trong 24 giờ	>=6 lần (cách nhau 5 phút) trong 24 giờ; cần chỉ định dinh dưỡng qua xông dạ dày, dinh dưỡng hoàn toàn qua tĩnh mạch, nhập viện.	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu	Chết
Buồn nôn	Mất cảm giác ngon miệng nhưng không bị thay đổi thói quen ăn uống	Có thể ăn uống (qua miệng) giảm nhưng không giảm cân đáng kể, mất nước hay suy dinh dưỡng	Không đủ năng lượng, dịch qua ăn uống; phải chỉ định dinh dưỡng qua ống xông, dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch hoặc nhập viện.	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu	Chết
Viêm niêm mạc miệng	Không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ; không cần chỉ định can thiệp	Đau vừa phải; không phải can thiệp về đường uống; cần điều chỉnh chế độ ăn uống	Đau nặng; phải chỉ định can thiệp về ăn uống		
Viêm họng	Chỉ phát hiện qua nội soi; rất ít triệu chứng và ăn uống bình thường; đau nhẹ nhưng không cần chỉ định thuốc giảm đau	Đau vừa và cần chỉ định thuốc giảm đau; phải thay đổi dạng ăn uống; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Đau nặng; không thể ăn, uống đầy đủ qua đường miệng; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu	Chết
Đau	Đau nhẹ	Đau vừa; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Đau nặng; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế		
Kiểm thính	Người lớn có theo dõi bằng máy đo tính lực (trên 1, 2, 4, 3, 6 và 8 kHz thính lực đồ): Thay đổi ngưỡng trung bình 15 - 25 dB ở mức 2 tần số kiểm tra tiếp giáp	Người lớn có theo dõi bằng máy đo tính lực (trên 1, 2, 3, 4, 6 và 8 kHz thính lực đồ): Thay đổi ngưỡng trung bình > 25 dB ở mức 2 tần số kiểm tra tiếp giáp trong ít nhất một tai; Người	Người lớn có theo dõi bằng máy đo tính lực (trên 1, 2, 3, 4, 6 và 8 kHz thính lực đồ): Thay đổi ngưỡng trung bình > 25 dB ở mức 3 tần số kiểm tra tiếp giáp trong ít nhất	Người lớn: Giảm thính lực hai bên nặng (ngưỡng tuyệt đối > 80 dB HL ở 2 kHz trở lên); điếc đặc hai bên Nhi khoa: cần cấy ghép ốc tai nhân tạo; mất sức nghe	

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
	trong ít nhất một tai; Người lớn không theo dõi bằng máy đo thính lực: Có cảm giác giảm sức nghe; Nhi khoa (trên và thính lực đồ 1, 2, 3, 4, 6, 8 kHz): Thay đổi ngưỡng nghe, nghe kém ở mức > 20 dB (tức là 25 dB HL hoặc lớn hơn); điếc cảm giác-thần kinh trên 4 kHz (tức là 6 hoặc 8 kHz) trong ít nhất một tai	lớn không theo dõi bằng máy đo thính lực: Giảm sức nghe nhưng không cần dùng máy trợ thính hoặc can thiệp; hạn chế trong các hoạt động bình thường hàng ngày. Nhi khoa (trên 1, 2, 3, 4, 6, và 8 kHz thính lực đồ): Ngưỡng dịch chuyển > 20 dB ở 4 kHz trong ít nhất một tai	một tai; cần chỉ định can thiệp Người lớn không theo dõi bằng máy đo thính lực: Nghe kém cần dùng máy trợ thính hoặc chỉ định can thiệp; hạn chế tự chăm sóc trong hoạt động bình thường hàng ngày. Nhi khoa (trên 1, 2, 3, 4, 6, và 8 kHz thính lực đồ): Mất thính lực cần chỉ định can thiệp điều trị, bao gồm trợ thính; thay đổi ngưỡng > 20 dB ở mức 2 đến <4 kHz tại ít nhất một tai	> 40 dB (tức là, mất sức nghe từ 45 dB trở lên); điếc cảm giác-thần kinh ở từ 2 kHz trở lên.	
Ù tai	Triệu chứng nhẹ, không có chỉ định can thiệp	Triệu chứng vừa; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Triệu chứng nặng; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế		
Mệt mỏi	Giảm khi nghỉ ngơi	Không giảm khi nghỉ ngơi; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Không giảm khi nghỉ ngơi; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế		
Chai (cứng) da (Skin induration)	Chai cứng nhẹ, có thể di chuyển da song song với mặt phẳng (trượt) và vuông góc với da (Véo lên)	Chai cứng vừa phải, có thể trượt da, nhưng không thể véo da; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Chai cứng nghiêm trọng, không thể trượt hoặc véo da; hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày	Diện rộng; kết hợp với dấu hiệu hoặc triệu chứng của đường thở hoặc đường ăn	Chết
Xơ hóa các mô liên kết sâu	Chai cứng nhẹ, có thể di chuyển da song song với mặt phẳng (trượt) và vuông góc với da (Véo lên)	Chai cứng vừa phải, có thể trượt da, nhưng không thể véo da; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Chai cứng nghiêm trọng, không thể trượt hoặc véo da; hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày	Diện rộng; kết hợp với dấu hiệu hoặc triệu chứng của đường thở hoặc đường ăn	Chết
Sâu răng	Một hoặc nhiều răng sâu, không bao gồm chân răng	Sâu răng bao gồm chân răng	Sâu răng dẫn đến viêm tủy răng hoặc Áp xe quanh chóp răng (periapical abscess) hoặc dẫn đến mất răng		
Bệnh lý thần kinh ngoại biên, vận động (Peripheral motor neuropathy)	Không có triệu chứng; có triệu chứng lâm sàng hoặc chỉ được phát hiện qua thăm khám lâm sàng; không cần chỉ định can thiệp	Các triệu chứng vừa phải; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Các triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày, cần sử dụng thiết bị hỗ trợ	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu	Chết
Bệnh lý thần kinh ngoại biên, cảm giác (Peripheral sensory Neuropathy)	Thoái hóa thần kinh ngoại biên (Loss of deep tendon reflexes) hoặc dị cảm	Các triệu chứng vừa phải; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Các triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày.	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu.	Chết

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

ĐÁNH GIÁ KHI ĐIỀU TRỊ

Họ tên..... Sinh năm:..... Nam/nữ.... Số HS:.....

Địa chỉ:.....

Khi cần báo tin cho:.....ĐT.....

Địa chỉ:.....

Ngày vào viện:..... Ngày ra viện:.....

Chẩn đoán TNM: T.....N.....M0 giai đoạn.....(AJCC 2010)

Ngày bắt đầu tia:..... Ngày kết thúc tia:.....

Phác đồ điều trị và độc tính cấp:

Phác đồ	Lúc vào	HXĐT	Hóa trị bổ trợ	Ghi chú	
Số chu kỳ hóa trị				Ghi rõ phác đồ hóa trị bổ trợ:	
Kỹ thuật xạ trị (IMRT/không IMRT)					
		Độc tính khi điều trị (ghi ở độ lớn nhất)			
Mệt mỏi					
PS					
Nôn-buồn nôn					
Viêm da diện tia					
Viêm niêm mạc					
Khô miệng					
Vị giác					
Bạch cầu					
BCTT					
HGB					
TC					
Ure					
Creatinin					
AST					
ALT					
Đáp ứng	U				1. Hoàn toàn 2. Một phần 3. Không đáp ứng 4. Bệnh tiến triển Ghi rõ chi tiết (tại chỗ, tại vùng/di căn xa/vị trí di căn)
	Hạch				
	Chung				

BỆNH ÁN THEO DỐI

Tên bệnh nhân..... **Hồ sơ:**

- Ngày đánh giá (thời điểm hoàn thiện thư này) :
Ngày.....tháng.....năm.....
ngày.....tháng.....năm.....dương lịch
- Tình trạng bệnh nhân hiện tại : 1. **Đã mất**
2. **Sống**
- Nguyên nhân mất:
1. *Do ung thư đã điều trị*
2. *Do ung thư thứ 2: cụ thể:.....*
3. *Do biến chứng của điều trị, cụ thể:.....*
4. *Không liên quan đến ung thư, cụ thể:.....*
9. **Không biết**
Xin ghi rõ các biểu hiện trước khi mất:.....
.....
.....
.....
.....

- Cân nặng (hiện tại hoặc trước khi mất) (kg)
:.....
- Chỉ số toàn trạng:
0: *Hoạt động bình thường, không có triệu chứng bệnh.*
1: *Có triệu chứng bệnh nhưng hoạt động bình thường.*
2: *Có triệu chứng bệnh, nằm dưới 50% thời gian thức tỉnh.*
3: *Có triệu chứng bệnh, nằm trên 50% thời gian thức tỉnh, không nằm liệt giường.*
4: *Nằm liệt giường, 100% thời gian thức tỉnh.*
5: **Chết**
- Bệnh nhân có được dinh dưỡng hỗ trợ qua xông dạ dày:
1. **Có**
2. **Không**
9. **Không biết**
Ăn hoàn toàn bằng xông dạ dày
- Tình trạng bệnh hiện tại và phương pháp xác định
Tất cả những thay đổi về bệnh tính từ thời điểm được ghi nhận gần nhất

	Hiện tại	Phương pháp xác định
U ban đầu	1. Không có dấu hiệu về bệnh 2. Có dấu hiệu về bệnh 3. Không biết	1. Lâm sàng 2. Chẩn đoán hình ảnh 3. Tế bào – mô bệnh học 5. Khác, là..... 9. Không biết
Hạch ban đầu	1. Không có dấu hiệu về bệnh 2. Có dấu hiệu về bệnh 3. Không biết	1. Lâm sàng 2. Chẩn đoán hình ảnh 3. Tế bào – mô bệnh học 5. Khác, là..... 9. Không biết

- Diễn biến bệnh
Tất cả những thay đổi về bệnh xảy ra trong thời gian theo dõi

Diễn biến	Ngày ghi nhận đầu tiên	Phương pháp xác định (ghi bằng số theo câu 8)
U 1. Không có u 2. Tái phát		
Hạch 1. Không có u 2. Tái phát		

- Ung thư thứ hai và di căn
1. **Không có**
2. **Có**
9. **Không rõ**
Phương pháp xác định (ghi mã theo câu 8):.....
Mô bệnh học của ung thư thứ hai
1. Ung thư biểu mô vảy
2. Ung thư biểu mô tuyến
3. Khác, là.....
9. Không biết

10A. Vị trí tái phát, di căn

Vị trí	Thời điểm phát hiện	Phương pháp xác định

Phương pháp xác định

- Lâm sàng
 - Xquang phổi
 - CT/MRI lồng ngực
 - CT đầu – cổ
 - CT/MRI ổ bụng
 - Xạ hình
 - Tế bào học, mô bệnh học
 - Khác, là.....
 - Không biết
- Bằng chứng về di căn
1. Không có
2. Có, hoàn thiện tiếp câu này
9. Không biết

Cụ thể:

Vị trí	Thời điểm phát hiện	Phương pháp xác định (ghi bằng số theo câu 10A)

- Điều trị thêm (ngoài phương thức đã điều trị tại bệnh viện K)

- Không
- Xạ trị thêm vào u
- Xạ trị thêm vào hạch vùng
- Xạ trị vào vị trí khác
- Phẫu thuật (trừ sinh thiết), cụ thể:.....
- Điều trị hệ thống (hóa trị)
- Khác, là.....
- Không biết

- Độc tính mạn (ghi theo độ, trang bên)

Da:.....
Mô dưới da:.....
Tuyến nước bọt:.....
Ù tai:.....
Nghe kém:.....

BIẾN CỐ BẤT LỢI MẠN TÍNH SAU ĐIỀU TRỊ

(tính từ sau 90 ngày kể từ ngày xạ trị đầu tiên)

Xin đánh dấu ✓ vào độ lớn nhất mà người bệnh bị

Triệu chứng	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Khô miệng	Có triệu chứng (ví dụ, khô hoặc dính nước bọt) nhưng không phải thay đổi chế độ ăn uống; lưu lượng nước bọt khi không có kích thích > 0,2 ml / phút	Triệu chứng vừa phải; phải thay đổi chế độ ăn qua miệng (ví dụ, nhiều nước, các chất nhờn khác, chế độ ăn uống hạn chế loại chưa chế biến và / hoặc thực phẩm mềm, ẩm); nước bọt khi không kích thích từ 0,1-0,2 ml / phút	Không có khả năng dinh dưỡng đầy đủ qua đường miệng; phải chỉ định ăn qua xông dạ dày hoặc dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch; lưu lượng nước bọt khi không kích thích < 0,1 ml / phút	
Đau	Đau nhẹ	Đau vừa; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Đau nặng; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế	
Nghe kém (đánh giá ở người lớn, khi không có máy đo thính lực)	Thay đổi về sức nghe nhưng ảnh hưởng đến thính lực	Nghe kém nhưng không cần chỉ định can thiệp về thính giác hoặc máy trợ thính; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Nghe kém và cần chỉ định can thiệp về thính giác hoặc máy trợ thính; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế	Điếc đặc hai bên
Ú tai	Triệu chứng nhẹ, không có chỉ định can thiệp	Triệu chứng vừa; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Triệu chứng nặng; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế	
Mệt mỏi	Giảm khi nghỉ ngơi	Không giảm khi nghỉ ngơi; hoạt động hàng ngày bị hạn chế	Không giảm khi nghỉ ngơi; hoạt động tự chăm sóc hàng ngày bị hạn chế	
Chai (cứng) da (Skin induration)	Chai cứng nhẹ, có thể di chuyển da song song với mặt phẳng (trượt) và vuông góc với da (Véo lên)	Chai cứng vừa phải, có thể trượt da, nhưng không thể véo da; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Chai cứng nghiêm trọng, không thể trượt hoặc véo da; hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày	Diện rộng; kết hợp với dấu hiệu hoặc triệu chứng của đường thở hoặc đường ăn
Xơ hóa các mô liên kết sâu	Chai cứng nhẹ, có thể di chuyển da song song với mặt phẳng (trượt) và vuông góc với da (Véo lên)	Chai cứng vừa phải, có thể trượt da, nhưng không thể véo da; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Chai cứng nghiêm trọng, không thể trượt hoặc véo da; hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày	Diện rộng; kết hợp với dấu hiệu hoặc triệu chứng của đường thở hoặc đường ăn
Nuốt khó	Có triệu chứng, có thể ăn thường xuyên theo chế độ riêng	Có triệu chứng và phải thay đổi ăn / nuốt	Bị thay đổi nghiêm trọng ăn/ nuốt; phải chỉ định ăn qua xông dạ dày, dinh dưỡng hoàn toàn qua đường tĩnh mạch hoặc nhập viện	Hậu quả đe dọa đến tính mạng; can thiệp khẩn cấp
Sâu răng	Một hoặc nhiều răng sâu, không bao gồm chân răng	Sâu răng bao gồm chân răng	Sâu răng dẫn đến viêm tủy răng hoặc Áp xe quanh chóp răng (periapical abscess) hoặc dẫn đến mất răng	
Bệnh lý thần kinh ngoại biên, vận động (Peripheral motor neuropathy)	Không có triệu chứng; có triệu chứng lâm sàng hoặc chỉ được phát hiện qua thăm khám lâm sàng; không cần chỉ định can thiệp	Các triệu chứng vừa phải; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Các triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày, cần sử dụng thiết bị hỗ trợ	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu
Bệnh lý thần kinh ngoại biên, cảm giác (Peripheral sensory Neuropathy)	Thoái hóa thần kinh ngoại biên (Loss of deep tendon reflexes) hoặc dị cảm	Các triệu chứng vừa phải; hạn chế trong sinh hoạt hàng ngày	Các triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế tự chăm sóc trong sinh hoạt hàng ngày.	Hậu quả gây đe dọa tính mạng, cần chỉ định can thiệp cấp cứu.

Các triệu chứng khác, xin mô tả chi tiết triệu chứng và thời điểm xuất hiện:

Ngày tháng.....năm.....

Người ghi ký tên và ghi rõ họ tên

BỘ CÂU HỎI KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỐT LÕI

EORTC QLQ-C30 (version 3, bản tiếng Việt)

Chúng tôi đang quan tâm đến một số thông tin về bạn và sức khỏe của bạn. Xin vui lòng trả lời các câu hỏi bởi chính bạn bằng cách khoanh tròn các con số thích hợp nhất đối với trường hợp của bạn. Không có câu trả lời “đúng” hay “sai”. Thông tin mà bạn cung cấp sẽ được giữ kín hoàn toàn.

Họ và tên bạn:

Bác sĩ điều trị:.....Số HS:.....Ngày sinh (ngày/tháng/năm):

Ngày hôm nay (ngày/tháng/năm):

	Không có	Ít	Nhiều	Rất nhiều
			u	
1. Bạn có thấy khó khăn khi thực hiện những công việc gắng sức, ví dụ như xách một túi đồ nặng hay một vali?	1	2	3	4
2. Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng dài?	1	2	3	4
3. Bạn có thấy khó khăn khi đi bộ một khoảng ngắn bên ngoài nhà mình?	1	2	3	4
4. Bạn có cần nằm nghỉ trên giường hay trên ghế suốt ngày?	1	2	3	4
5. Bạn có cần giúp đỡ khi ăn, mặc, tắm rửa hay đi vệ sinh?	1	2	3	4

Trong tuần vừa qua:

	Không có	Ít	Nhiều	Rất nhiều
			u	
6. Bạn đã có bị hạn chế thực hiện trong việc làm của bạn hoặc trong các công việc hàng ngày khác?	1	2	3	4
7. Bạn đã có bị hạn chế trong theo đuổi các sở thích của bạn hay trong các hoạt động giải trí khác?	1	2	3	4
8. Bạn đã có bị thở nhanh không?	1	2	3	4
9. Bạn đã bị đau gì không?	1	2	3	4
10. Bạn đã cần phải nghỉ ngơi không?	1	2	3	4
11. Bạn có bị mất ngủ?	1	2	3	4
12. Bạn có cảm thấy yếu sức?	1	2	3	4
13. Bạn có bị ăn mất ngon?	1	2	3	4
14. Bạn có cảm giác buồn nôn?	1	2	3	4
15. Bạn có bị nôn?	1	2	3	4
16. Bạn có bị bón?	1	2	3	4

Xin xem tiếp trang sau

BỘ CÂU HỎI CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ ĐÀU CỔ

EORTC QLQ - H&N35

Đôi khi bệnh nhân trình báo là họ có các triệu chứng hoặc vấn đề sau đây. Xin cho biết Bạn bị các triệu chứng hoặc vấn đề này đến mức nào trong tuần vừa qua. Xin trả lời bằng cách khoanh vào số thích hợp nhất cho Bạn.

Trong tuần vừa qua:

	Không có	Ít	Nhiều	Rất nhiều
31. Bạn có bị đau trong miệng không?	1	2	3	4
32. Bạn có bị đau ở hàm không?	1	2	3	4
33. Bạn có bị nhức nhối ở trong miệng không?	1	2	3	4
34. Bạn có bị đau họng không?	1	2	3	4
35. Bạn có gặp rắc rối gì khi nuốt chất lỏng không?	1	2	3	4
36. Bạn có gặp rắc rối gì khi nuốt thức ăn xay nhuyễn không?	1	2	3	4
37. Bạn có gặp rắc rối gì khi nuốt thức ăn rắn không?	1	2	3	4
38. Bạn có bị nghẹn khi nuốt không?	1	2	3	4
39. Bạn có gặp vấn đề gì về răng không?	1	2	3	4
40. Bạn có gặp vấn đề gì khi há rộng miệng không?	1	2	3	4
41. Bạn có bị khô miệng không?	1	2	3	4
42. Nước bọt của bạn có bị quá nhiều không?	1	2	3	4
43. Bạn có vấn đề gì về khứu giác không?	1	2	3	4
44. Bạn có vấn đề gì về vị giác hay không?	1	2	3	4
45. Bạn ho nhiều đến mức nào?	1	2	3	4
46. Bạn có bị khàn tiếng không?	1	2	3	4
47. Bạn có cảm thấy bị ốm không?	1	2	3	4
48. Về bề ngoài của bạn có làm phiền bạn không?	1	2	3	4

Xin xem tiếp trang sau

Trong tuần vừa qua:

	Không có	Ít	Nhiều	Rất nhiều
49. Bạn có bị phiền toái gì khi ăn không?	1	2	3	4
50. Bạn có bị phiền toái gì khi ăn trước mặt những người trong gia đình không?	1	2	3	4
51. Bạn có bị phiền toái gì khi ăn trước mặt những người khác không?	1	2	3	4
52. Bạn có bị phiền toái gì khi thưởng thức bữa ăn không?	1	2	3	4
53. Bạn có bị phiền toái gì khi nói chuyện với những người khác không?	1	2	3	4
54. Bạn có bị phiền toái gì khi nói chuyện qua điện thoại không?	1	2	3	4
55. Bạn có bị phiền toái gì khi tiếp xúc xã hội với mọi người trong gia đình không?	1	2	3	4
56. Bạn có bị phiền toái gì khi tiếp xúc xã hội với bạn bè không?	1	2	3	4
57. Bạn có bị phiền toái gì khi đi ra nơi công cộng không?	1	2	3	4
58. Bạn có bị phiền toái gì khi tiếp xúc cơ thể với gia đình hoặc bạn bè không?	1	2	3	4
59. Bạn có cảm thấy giảm ham muốn tình dục không?	1	2	3	4
60. Bạn có cảm thấy giảm khoái cảm tình dục không?	1	2	3	4

Trong tuần vừa qua:

	Không	Có
61. Bạn có dùng bất cứ loại thuốc giảm đau nào không?	1	2
62. Bạn có sử dụng nguồn dinh dưỡng bổ sung nào không (không kể vitamin)?	1	2
63. Bạn có sử dụng xông ăn không?	1	2
64. Bạn có sút cân không?	1	2
65. Bạn có tăng cân không?	1	2

BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

Ông/bà/anh/chị được mời tham gia trong nghiên cứu.

Trước khi Ông/bà/anh/chị tham gia vào nghiên cứu này, chúng tôi sẽ giải thích cho ông/bà/anh/chị và Ông/bà/anh/chị sẽ có cơ hội để đưa ra các câu hỏi. Xin hãy đọc cẩn thận các thông tin được đưa ra dưới đây. Nếu Ông/bà/anh/chị đồng ý tham gia nghiên cứu xin hãy kí vào giấy cam đoan đồng ý tham gia. Ông/bà/anh/chị sẽ được phát một bản sao của tài liệu này để mang về.

I. THÔNG TIN NGHIÊN CỨU.

1. Tên nghiên cứu: Đánh giá kết quả hóa xạ trị và chất lượng cuộc sống ở người bệnh ung thư vòm mũi họng tại bệnh viện K

2. Nghiên cứu viên chính: BS Trần Hùng

- Địa chỉ: khoa xạ đầu cổ, bệnh viện K, Tân Triều, Thanh Trì, Hà Nội

- Điện thoại: 0982102078

II. MỤC ĐÍCH CỦA NGHIÊN CỨU

Ông/bà/anh/chị được chọn có thể tham gia vào nghiên cứu này vì là người bệnh K vòm đã điều trị tại bệnh viện K trong các năm 2010-2013

Nghiên cứu này sẽ ghi nhận tình trạng bệnh hiện tại của người bệnh và đo lường chất lượng cuộc sống của dự kiến tổng số 97 bệnh nhân đã được hóa xạ trị trong giai đoạn 2011-2013 tại bệnh viện K (khi có bệnh ổn định từ 5 năm trở lên, tính đến thời điểm khám lại)

Quy trình nghiên cứu (NC) và lịch khám lại.

Nếu ông/bà/anh/chị đồng ý tham gia vào nghiên cứu này, Ông/bà/anh/chị sẽ được kiểm tra lại bệnh án và đánh giá tình trạng bệnh hiện tại để xác định Ông/bà/anh/chị đủ điều kiện tham gia vào nghiên cứu. Nếu đủ tiêu chuẩn, Ông/bà/anh/chị sẽ được mời trả lời bộ câu hỏi về chất lượng cuộc sống theo mẫu sẵn có trong quá trình theo dõi sau điều trị tại các thời điểm khám định kì.

Việc tham gia vào nghiên cứu sẽ kéo dài trong từ tháng 10.2016 đến tháng 9.2019. Quy trình nghiên cứu và lịch khám lại được trình bày ở bảng 1.

III. LỊCH KHÁM LẠI VÀ CÁC QUY TRÌNH

1. Khám đánh giá sức khỏe chung và tình trạng bệnh hiện tại
2. Nếu bệnh ổn định (không có tái phát/di căn/ung thư thứ hai), người bệnh sẽ trả lời bộ câu hỏi về chất lượng cuộc sống

Nội dung	
Khám lâm sàng toàn diện	
Kiểm tra cận lâm sàng	Công thức máu
	Sinh hóa máu
	Siêu âm cổ, ổ bụng
	X quang phổi
	CT/MRI nếu có chỉ định
Người bệnh tự đánh giá theo bộ câu hỏi về chất lượng cuộc sống (nếu bệnh ổn định)	

Bảng 1. Lịch khám lại sau mỗi 4-6 tháng và quy trình (từ 1.2017 đến 9.2019)

IV. TRÁCH NHIỆM KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU

Nếu đồng ý tham gia vào nghiên cứu này, Ông/bà/anh/chị cần:

- Làm theo lời khuyên của Bác sỹ điều trị/nghiên cứu viên.
- Khám lại theo lịch hẹn. Nếu Ông/bà/anh/chị thực sự cần thiết phải nghỉ một buổi khám lại theo lịch. Xin hãy liên hệ với nhóm nghiên cứu để đặt lại lịch khám lại sớm nhất có thể.
- Thông báo cho nghiên cứu viên chính sớm nhất có thể về bất cứ triệu chứng bất thường nào mà Ông/bà/anh/chị gặp phải.
- Chuẩn bị để khám lại tại bệnh viện mỗi 4-6 tháng/lần và tham gia vào tất cả các quy trình được liệt kê ở bảng 1.

V. RÚT KHỎI NGHIÊN CỨU.

Ông/bà/anh/chị sẽ không còn được tiếp cận với các quy trình liên quan đến nghiên cứu. Bác sỹ điều trị, nghiên cứu viên chính có thể dừng việc tham gia vào nghiên cứu của Ông/bà/anh/chị bất cứ khi nào bởi một hoặc nhiều trong các lý do sau:

- Không tuân theo chỉ dẫn của nghiên cứu viên chính và/ thành viên của nhóm nghiên cứu.
- Nghiên cứu viên chính nhận thấy việc tiếp tục tham gia vào nghiên cứu có thể gây bất lợi cho Ông/bà/anh/chị.
- Ông/bà/anh/chị cần các điều trị khác mà không được phép trong nghiên cứu.
- Nghiên cứu bị huỷ bỏ.

VI. ĐIỀU GÌ KHÔNG PHẢI LÀ ĐIỀU TRỊ TIÊU CHUẨN TRONG NGHIÊN CỨU NÀY.

Vì theo dõi, đánh giá trên những người bệnh đã được điều trị nên mọi chỉ định điều trị khác (sau khi kết thúc điều trị) vẫn nằm trong tiêu chuẩn chọn và cũng không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ nghiên cứu

VII. NHỮNG NGUY CƠ, ĐIỀU KHÔNG THOẢI MÁI VÀ BẤT TIỆN

Một là, những câu hỏi trong bảng khảo sát của chúng tôi có thể sẽ gây cảm giác không thoải mái hoặc khó chịu cho người trả lời. Nếu cảm thấy không thoải mái hoặc khó chịu, ông/bà có thể nghỉ một chút hoặc bỏ qua bất kỳ câu hỏi nào.

Hai là, tính riêng tư, bí mật. Mọi thông tin trong bảng khảo sát sẽ được số hóa khi lưu trong máy tính và sẽ không được tiết lộ cho bất kỳ ai. Bất cứ ai tham gia cuộc nghiên cứu này cũng đã ký một thỏa thuận rằng họ sẽ bảo mật cho thông tin mà ông/bà cung cấp. Những trả lời sẽ không được tiết lộ cho bất kỳ ai.

Ngoại lệ của cam kết tính bảo mật

Nếu thông tin từ bảng khảo sát cho thấy sức khỏe của bạn đang bị đe dọa hoặc theo yêu cầu của nhà chức trách có thẩm quyền, chúng tôi buộc phải báo cho nhân viên y tế hay các cơ quan chức năng có liên quan.

VIII. LỢI ÍCH TIỀM NĂNG.

Sau khi nhận được câu trả lời, thầy thuốc sẽ có thông tin để biết người bệnh sống như thế nào. Qua đó, giúp người bệnh, gia đình người bệnh và có thể các nhân viên y tế địa phương nâng cao chất lượng cuộc sống cho chính người bệnh, cũng như những người bệnh tương tự được điều trị trong tương lai.

IX. CÁC LỰA CHỌN THAY THẾ.

Nếu Ông/bà/anh/chị lựa chọn không tham gia vào nghiên cứu này, việc theo dõi định kỳ và chỉ định điều trị (nếu cần) vẫn được tiến hành theo đúng các chuẩn mực hiện hành.

X. QUYỀN LỢI CỦA BỆNH NHÂN.

Sự tham gia vào nghiên cứu của ông/bà/anh/chị là hoàn toàn tự nguyện. Những câu hỏi của ông/bà/anh/chị sẽ được trả lời rõ ràng và thoả đáng.

Nếu có bất cứ thông tin mới nào có thể ảnh hưởng đến ý muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu của bệnh nhân, ông/bà/anh/chị hoặc người đại diện hợp pháp sẽ được thông báo kịp thời bởi nghiên cứu viên chính hoặc người đại diện (của nghiên cứu viên chính).

Việc ký cam đoan và tham gia vào nghiên cứu sẽ không làm ông/bà/anh/chị mất bất cứ quyền lợi hợp pháp nào khi muốn rút khỏi nghiên cứu.

XII. TÍNH BẢO MẬT CỦA NGHIÊN CỨU VÀ HỒ SƠ NGHIÊN CỨU.

Thông tin được thu thập từ nghiên cứu này sẽ được giữ bí mật. Hồ sơ của ông/bà/anh/chị, trong phạm vi của luật pháp và quy định hiện hành sẽ không được công bố công khai. Chỉ những nghiên cứu viên của ông/bà/anh/chị có quyền truy cập vào những thông tin bí mật được thu thập.

Tuy nhiên, Cơ quan điều tiết, Hội đồng xét duyệt trung tâm và bộ y tế được cấp quyền

truy cập trực tiếp vào hồ sơ gốc của ông/bà/anh/chị để kiểm tra các quy trình nghiên cứu và dữ liệu, mà không làm bất cứ thông tin nào của ông/bà/anh/chị bị công bố.

Bằng việc ký vào cam đoan đồng ý tham gia nghiên cứu được đính kèm, ông/bà/anh/chị hoặc người đại diện hợp pháp được chính thức chọn lựa vào nghiên cứu, truy cập, sử dụng và lưu trữ các thông tin các nhân của ông/bà/anh/chị và tiết lộ cho nhà cung cấp dịch vụ được uỷ quyền và bên thứ 3 có liên quan.

Thông tin cá nhân nghĩa là các dữ liệu về ông/bà/anh/chị làm cho ông/bà/anh/chị bị lộ danh tính từ dữ liệu đó hoặc các dữ liệu khác mà tổ chức có quyền truy cập. Điều này bao gồm tình trạng bệnh, các thuốc, điều tra và bệnh sử.

Các nghiên cứu sẽ tiến hành trong tương lai phát sinh từ nghiên cứu này, dựa trên dữ liệu cá nhân này, sẽ được xem xét bởi hội đồng xét duyệt có liên quan.

Bằng việc tham gia vào nghiên cứu này, ông/bà/anh/chị khẳng định rằng đã đọc, hiểu và đồng ý với chính sách bảo mật dữ liệu.

Những dữ liệu được thu thập và vào trong mẫu báo cáo bệnh nhân là tài sản của Bệnh Viện K Trung Ương. Trong trường hợp có bất cứ ấn phẩm nào có liên quan tới nghiên cứu này, danh tính vẫn sẽ được giữ bí mật.

XIII. CHI PHÍ CỦA VIỆC THAM GIA NGHIÊN CỨU

- Nếu ông/bà/anh/chị tham gia nghiên cứu này, mọi tư vấn (*về bệnh, chăm sóc sau điều trị...*) sẽ được thực hiện miễn phí

- Nếu tham gia vào nghiên cứu này, ông/bà/anh/chị sẽ phải tự chi trả cho:

Chi phí đi lại, ăn nghỉ trong thời gian khám lại

Chi phí khám lại (khám lâm sàng và các kiểm tra cận lâm sàng khi có chỉ định). Các khoản chi phí này và các phát sinh liên quan được chi trả theo đúng các quy định hiện hành

XIV. NHỮNG BIẾN CHỨNG LIÊN QUAN TỚI NGHIÊN CỨU VÀ ĐÈN BÙ.

Biến chứng do trả lời bộ khảo sát về chất lượng cuộc sống: Không có

Ngoài ra, khi ký vào mẫu cam đoan tham gia nghiên cứu, ông/bà/anh/chị sẽ không bị mất bất cứ quyền lợi hợp pháp nào hoặc phải bỏ qua cho các bên liên quan nếu có sai sót xảy ra do sự thiếu trách nhiệm.

XV. LIÊN HỆ VỚI AI NẾU CÓ ĐIỀU MUỐN HỎI.

Nếu ông/bà/anh/chị có những câu hỏi về nghiên cứu này hoặc trong trường hợp có bất cứ thương tổn nào trong quá trình nghiên cứu, ông/bà/anh/chị có thể liên hệ với:

Nghiên cứu viên chính: Trần Hùng

Địa chỉ: Khoa xạ đầu cổ, bệnh viện K, Tân Triều, Thanh Trì, Hà Nội.

Điện thoại:0982102078

Nghiên cứu này được xem xét bởi hội đồng xét duyệt Đạo Đức Trường Đại học Y Hà Nội

Nếu có bất cứ thắc mắc gì về nghiên cứu này, ông/bà/anh/chị có thể liên hệ với nghiên cứu viên chính hoặc hội đồng xét duyệt Đạo Đức trường đại học Y Hà Nội.

XÁC NHẬN CỦA BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Về việc đã được cung cấp thông tin và nghe giải thích)

Nghiên cứu viên chính:

- Tên NCV chính: Trần Hùng. Ký tên:
- Địa chỉ cơ quan: khoa xạ đầu cổ, bệnh viện K, Tân Triều, Thanh Trì, Hà Nội.
- Điện thoại: 0982102078

Đối tượng tham gia (và/hoặc người thân đi cùng):

- Họ và tên đầy đủ: Ký tên:
- Địa chỉ:
- Điện thoại:

Ngày cung cấp thông tin: tháng năm 201.....

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi,.....

Xác nhận rằng :

Tôi đã đọc các thông tin đưa ra trong nghiên cứu : “ **Đánh giá kết quả hóa xạ trị và chất lượng cuộc sống ở người bệnh ung thư vòm mũi họng tại bệnh viện K**” tại bệnh viện K

Phiên bản, ngày/...../....., Trang), 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
Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn	Ngày / tháng / năm

DANH SÁCH BỆNH NHÂN ĐƯỢC CHỌN VÀO NGHIÊN CỨU

Tên đề tài nghiên cứu: **“Đánh giá kết quả hóa xạ trị và chất lượng cuộc sống ở người bệnh ung thư vòm mũi họng tại bệnh viện K”**.

Người thực hiện: Trần Hùng

Người hướng dẫn: 1. PGS.TS. Trần Thị Thanh Hương

2. PGS.TS. Ngô Thanh Tùng

Địa điểm: Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

Thời gian thực hiện: tháng 11 năm 2016 đến tháng 9 năm 2019.

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
1	10000218	Phạm Thị T	1983	Triệu Sơn, Thanh Hóa
2	10000238	Trần Văn L	1977	Thanh Ba, Phú Thọ
3	10000298	Nguyễn Tuấn T	1966	Thị xã Hưng Yên, Hưng Yên
4	10000345	Trần Thị G	1946	Kim Sơn, Ninh Bình
5	10000375	Nông Hùng A	1969	Thông Nông, Cao Bằng
6	10000543	Nguyễn Thị H	1961	Thanh Chương, Nghệ An
7	10000735	Lưu Việt P	1964	Yên Mô, Ninh Bình
8	10000950	Bùi Thị T	1967	Yên Hưng, Quảng Ninh
9	10001068	Lương Thị L	1959	Yên Dũng, Bắc Giang
10	10001120	Đỗ Văn H	1944	Gia Lâm, Hà Nội
11	10001213	Đỗ Thị V	1956	Chí Linh, Hải Dương
12	10001329	Nguyễn Đức D	1988	Thanh Hà, Hải Dương
13	10001339	Nguyễn Thị Thu H	1984	Long Biên, Hà Nội
14	10001380	Tô Thị Ngọc N	1977	Từ Liêm, Hà Nội
15	10001557	Cù Hoàng C	1949	Đức Thọ, Hà Tĩnh
16	10001572	Trần Thị P	1960	Tam Nông, Phú Thọ
17	10001711	Trần Thị Bích T	1969	Đống Đa, Hà Nội
18	10001988	Đỗ Phúc S	1951	Thành phố Hạ Long, Quảng Ninh
19	10002057	Vũ Thị Q	1986	Quỳnh Lưu, Nghệ An
20	10002110	Seo Thị M	1957	Nà Hang, Tuyên Quang
21	10002600	Nguyễn Thị Phương D	1976	Ba Đình, Hà Nội
22	10003133	Bùi Thị Đ	1981	Kim Thành, Hải Dương
23	10003568	Nguyễn Văn K	1951	Vĩnh Tường, Vĩnh Phúc
24	10003927	Lê Thị H	1970	Tĩnh Gia, Thanh Hóa
25	10004152	Nguyễn Thị N	1954	Đô Lương, Nghệ An
26	10004179	Nguyễn Trọng D	1974	Yên Dũng, Bắc Giang

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
27	10004216	Lưu Thị H	1956	Thị xã Tuyên Quang, Tuyên Quang
28	10004230	Lê Thị L	1966	Tĩnh Gia, Thanh Hóa
29	10004412	Nguyễn T	1972	Tp Bắc Ninh, Bắc Ninh
30	10004433	Lại Văn C	1952	Nam Sách, Hải Dương
31	10004645	Trần Văn Q	1982	Mê Linh, Hà Nội Mới
32	10004831	Phạm Văn K	1950	Quốc Oai, Hà Nội Mới
33	10005471	Vũ Văn M	1955	Thành phố Hải Dương, Hải Dương
34	10005501	Nguyễn Thị K	1964	Ân Thi, Hưng Yên
35	10006102	Đoàn Thế N	1946	Quảng Xương, Thanh Hóa
36	10006549	Đỗ Đức T	1960	Thanh Miện, Hải Dương
37	10006561	Trần Văn M	1961	Hoa Lư, Ninh Bình
38	10006656	Nguyễn Ngọc O	1958	Hòa Bình, Hòa Bình
39	10006735	Trần Văn S	1980	Phủ Lý, Hà Nam
40	10007030	Nguyễn Văn H	1957	Kỳ Sơn, Nghệ An
41	10007286	Hoàng Thị T	1978	Mường Khương, Lào Cai
42	10007325	Lữ Trọng Q	1959	Hữu Lũng, Lạng Sơn
43	10007429	Nguyễn Thị T	1956	Tiên Du, Bắc Ninh
44	10007630	Lê Mã H	1958	Cao Lộc, Lạng Sơn
45	10007672	Nguyễn Công B	1955	Hoàn Kiếm, Hà Nội
46	10007825	Nguyễn Thế H	1971	Yên Thành, Nghệ An
47	10008040	Lê Văn B	1963	Đông Sơn, Thanh Hóa
48	10008082	Đặng Đình X	1957	Thị xã Cẩm Phả, Quảng Ninh
49	10008123	Đỗ Đức T	1969	Hoài Đức, Hà Nội Mới
50	10008261	Ngô Thị D	1963	Từ Sơn, Bắc Ninh
51	10008278	Nguyễn Thanh D	1947	Nghi Lộc, Nghệ An
52	10008363	Nguyễn Văn H	1960	Yên Dũng, Bắc Giang
53	10008381	Bùi Văn L	1957	Yên Thủy, Hòa Bình
54	10008532	Lưu Văn V	1962	Hoành Bồ, Quảng Ninh
55	10008782	Nông Quý B	1959	Bình Gia, Lạng Sơn
56	10008872	Lộc Văn T	1958	Bình Gia, Lạng Sơn
57	10008914	Hoàng Thái H	1944	Anh Sơn, Nghệ An
58	10009268	Nguyễn Khắc T	1959	Vĩnh Bảo, Hải Phòng
59	10009297	Tạ Bá Q	1972	Gia Lâm, Hà Nội
60	10009344	Đông Như Đ	1959	Thị xã Thái Bình, Thái Bình
61	10009517	Đỗ Thị H	1972	Thọ Xuân, Thanh Hóa
62	10009662	Vũ Quang V	1947	Trực Ninh, Nam Định

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
63	10009730	Bùi Công K	1957	Lục Nam, Bắc Giang
64	10010166	Đặng Minh K	1963	Hạ Long, Quảng Ninh
65	10010310	Phan Quốc D	1964	Tĩnh Gia, Thanh Hóa
66	10010559	Bùi Minh D	1965	Hoàn Kiếm, Hà Nội
67	10010648	Luyện Thị T	1987	Mỹ Hào, Hưng Yên
68	10010656	Vương Đình T	1967	Hoàng Hóa, Thanh Hóa
69	10010780	Nguyễn Văn D	1985	Hải Hậu, Nam Định
70	10010807	Bùi Văn Đ	1966	Kim Bôi, Hòa Bình
71	10010840	Ngô Văn T	1969	Ninh Giang, Hải Dương
72	10011196	Nguyễn Tứ B	1965	Hồng Bàng, Hải Phòng
73	10011259	Đào Thị T	1973	Quốc Oai, Hà Nội Mới
74	10011280	Hoàng Trương V	1944	Kinh Môn, Hải Dương
75	10011477	Nguyễn Văn Đ	1964	Tp Bắc Ninh, Bắc Ninh
76	10011696	Vũ Thị H	1968	Việt Trì, Phú Thọ
77	10011790	Nguyễn Mạnh Q	1980	Yên Bình, Yên Bái
78	10011820	Nguyễn Thê T	1951	ý Yên, Nam Định
79	10011863	Chu Quang X	1972	Diễn Châu, Nghệ An
80	10012284	Lê Huy D	1970	Đông Đa, Hà Nội
81	11000058	Hoàng Văn H	1948	Trà My, Quảng Nam
82	11000162	Trần Văn B	1966	Quỳnh Lưu, Nghệ An
83	11000265	Trần Xuân L	1965	Kỳ Anh, Hà Tĩnh
84	11000277	Vũ Văn C	1963	Phú Thọ, Phú Thọ
85	11000533	Đình Văn T	1949	Đông Anh, Hà Nội
86	11000742	Hoàng Thị U	1970	Hung Hà, Thái Bình
87	11000929	Nguyễn Thị T	1964	Cửa Lò, Nghệ An
88	11001004	Phạm Quốc M	1957	Phù Ninh, Phú Thọ
89	11001012	Nguyễn Xuân H	1967	Hạ Hoà, Phú Thọ
90	11001150	Dương Văn Đ	1950	Ba Vì, Hà Nội Mới
91	11001187	Nguyễn Công T	1970	Lập Thạch, Vĩnh Phúc
92	11001258	Đào Văn P	1954	Vĩnh Yên, Vĩnh Phúc
93	11001484	Trần Văn L	1957	Vũ Thư, Thái Bình
94	11001846	Bùi Thị T	1960	Thạch Thất, Hà Nội Mới
95	11001868	Nông Văn H	1968	Tiên Yên, Quảng Ninh
96	11001928	Nguyễn Văn T	1958	Bắc Sơn, Lạng Sơn
97	11002215	Chương Văn L	1957	Quế Phong, Nghệ An
98	11002217	Đoàn Văn H	1960	Thành phố Nam Định, Nam Định

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
99	11002495	Nguyễn Thị Thu H	1991	Việt Trì, Phú Thọ
100	11002584	Bùi Văn T	1948	Yên Thủy, Hòa Bình
101	11002704	Nguyễn Văn B	1965	Bảo Thắng, Lào Cai
102	11002711	Nguyễn Hữu P	1970	Hoàng Hóa, Thanh Hóa
103	11002791	Quách Trọng V	1986	Sóc Sơn, Hà Nội
104	11002971	Đình Việt H	1982	Hai Bà Trưng, Hà Nội
105	11003131	Đặng Xuân T	1964	Ba Chẽ, Quảng Ninh
106	11003190	Lê Thị X	1959	Chí Linh, Hải Dương
107	11003255	Nguyễn Văn K	1960	Phú Bình, Thái Nguyên
108	11003283	Phan Thị H	1980	Nghi Lộc, Nghệ An
109	11003317	Hoàng Công B	1960	Việt Yên, Bắc Giang
110	11003445	Đỗ Văn H	1954	Kim Động, Hưng Yên
111	11003734	Nguyễn Minh T	1958	Sơn Động, Bắc Giang
112	11003959	Sầm Văn L	1979	Lục Ngạn, Bắc Giang
113	11004207	Nguyễn Thị H	1967	Mỹ Đức, Hà Nội Mới
114	11004262	Phạm Sinh H	1948	Giao Thủy, Nam Định
115	11004293	Đình Văn D	1963	Đại Từ, Thái Nguyên
116	11004310	Nguyễn Văn T	1960	Đông Triều, Quảng Ninh
117	11004476	Đỗ Như H	1951	Vĩnh Bảo, Hải Phòng
118	11004532	Tạ Thanh N	1963	Vĩnh Tường, Vĩnh Phúc
119	11004626	Đặng Khoa S	1960	Cẩm Thủy, Thanh Hóa
120	11004684	Nguyễn Thị T	1968	Tam Dương, Vĩnh Phúc
121	11004723	Lê Văn N	1958	Quảng Xương, Thanh Hóa
122	11004769	Dương Văn T	1975	Bố Trạch, Quảng Bình
123	11004873	Vũ Văn X	1965	Yên Hưng, Quảng Ninh
124	11004991	Hoàng Văn H	1978	Móng Cái, Quảng Ninh
125	11005055	Nguyễn Đình C	1962	Thanh Oai, Hà Nội
126	11005116	Nguyễn Ngọc V	1953	Lê Chân, Hải Phòng
127	11005132	Nguyễn Văn D	1968	Thanh Sơn, Phú Thọ
128	11005375	Nguyễn Văn T	1956	Long Biên, Hà Nội
129	11005404	Hầu Thị H	1969	Sơn Dương, Tuyên Quang
130	11005414	Vũ Ngọc T	1956	Thành phố Hạ Long, Quảng Ninh
131	11005678	Dương Văn L	1958	Tp Sơn La, Sơn La
132	11005756	Nguyễn Thị Y	1956	Văn Quan, Lạng Sơn
133	11005847	Cao Thị H	1992	Việt Trì, Phú Thọ
134	11005861	Nguyễn Văn T	1957	Nghĩa Hưng, Nam Định

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
135	11005940	Ngô Thu T	1993	Ba Đình, Hà Nội
136	11005987	Nguyễn Văn M	1963	Thanh Liêm, Hà Nam
137	11006062	Nguyễn Thị N	1962	Kiến An, Hải Phòng
138	11006158	Đàm Thị H	1977	Na Rì, Bắc Kạn
139	11006208	Trương Văn X	1962	Hàm Yên, Tuyên Quang
140	11006311	Vũ Văn C	1976	Tiền Hải, Thái Bình
141	11006716	Đặng Thanh Đ	1967	Bình Gia, Lạng Sơn
142	11006759	Nguyễn Văn N	1962	Thanh Thủy, Phú Thọ
143	11006797	Võ Văn S	1959	Cẩm Xuyên, Hà Tĩnh
144	11007020	Hoàng Văn X	1953	Thành Phố Lạng Sơn, Lạng Sơn
145	11007093	Đào Văn N	1958	Thường Tín, Hà Nội Mới
146	11007094	Lê Thị Hải N	1995	Yên Hưng, Quảng Ninh
147	11007245	Vũ Văn B	1966	Thọ Xuân, Thanh Hóa
148	11007265	Nguyễn Văn H	1933	Thanh Miện, Hải Dương
149	11007453	Nguyễn Văn L	1954	Bảo Thắng, Lào Cai
150	11007654	Vũ Quốc M	1951	Kiến Thụy, Hải Phòng
151	11007675	Hoàng Dương M	1958	Hoàng Hóa, Thanh Hóa
152	11007732	Hà Văn Đ	1988	Mỹ Đức, Hà Nội
153	11007884	Đặng Văn P	1957	Hai Bà Trưng, Hà Nội
154	11007969	Vũ Thế M	1989	Nga Sơn, Thanh Hóa
155	11008068	Trần Thị M	1968	Thủy Nguyên, Hải Phòng
156	11008205	Mai Văn Đ	1948	Nghĩa Hưng, Nam Định
157	11008208	Phan Văn T	1958	Tùa Chùa, Điện Biên
158	11008290	Phan Văn C	1956	Yên Thành, Nghệ An
159	11008412	Lê Đình T	1959	Uông Bí, Quảng Ninh
160	11008619	Ninh Thị T	1953	Lục Ngạn, Bắc Giang
161	11008676	Đinh Đăng T	1978	Kim Bảng, Hà Nam
162	11008679	Nguyễn Hồng H	1947	Cầu Giấy, Hà Nội
163	11008752	Phạm Văn L	1982	Gia Lâm, Hà Nội
164	11008787	Phạm Thị L	1977	Quỳ Châu, Nghệ An
165	11008932	Đặng Văn H	1967	Chiêm Hóa, Tuyên Quang
166	11008955	Bùi Đại N	1952	Kiến Xương, Thái Bình
167	11009223	Tô Hữu L	1954	Huyện Yên Thế, Bắc Giang
168	11009586	Trần Văn T	1961	Phú Xuyên, Hà Nội Mới
169	11009813	Phạm Văn L	1955	Hà Trung, Thanh Hóa
170	11009988	Trần Văn T	1958	Thủy Nguyên, Hải Phòng

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
171	11010006	Lương Văn T	1961	Chương Mỹ, Hà Nội Mới
172	11010021	Chu Thị C	1962	Tràng Định, Lạng Sơn
173	11010120	Nguyễn Văn H	1969	Mỹ Hào, Hưng Yên
174	11010218	Đỗ Ngọc T	1957	Tân Yên, Bắc Giang
175	11010235	Hoàng Văn T	1962	Thanh Hà, Hải Dương
176	11010340	Nguyễn Thị P	1967	Sóc Sơn, Hà Nội
177	11010460	Hoàng Thị L	1960	Long Biên, Hà Nội
178	11010497	Phùng Thị H	1963	Ngô Quyền, Hải Phòng
179	11010852	Đỗ Thanh B	1969	Bắc Hà, Lào Cai
180	11010923	Đào Mạnh T	1947	Hai Bà Trưng, Hà Nội
181	11011107	Văn Thị H	1985	Hiệp Hòa, Bắc Giang
182	11011350	Quách Văn Đ	1959	Ngọc Lạc, Thanh Hóa
183	11011428	Phạm Văn T	1962	Hà Trung, Thanh Hóa
184	11012045	Trần Văn H	1976	Khoái Châu, Hưng Yên
185	12000892	Nguyễn Thị B	1977	Lương Tài, Bắc Ninh
186	12001015	Nguyễn Thị H	1981	Thạch Thất, Hà Nội Mới
187	12001214	Phạm Hữu L	1964	Đông Triều, Quảng Ninh
188	12001484	Mai Văn T	1964	Yên Thế, Bắc Giang
189	12001797	Đoàn Thị T	1948	Thủy Nguyên, Hải Phòng
190	12002021	Nguyễn Trọng Đ	1956	Yên Phong, Bắc Ninh
191	12002203	Tăng Tất Đ	1974	Kim Thành, Hải Dương
192	12002395	Đoàn Đình D	1985	Quảng Xương, Thanh Hóa
193	12002420	Hoàng Văn H	1962	Văn Quan, Lạng Sơn
194	12002453	Nguyễn Thị H	1970	Thanh Liêm, Hà Nam
195	12002631	Nguyễn Quang V	1964	Quỳnh Phụ, Thái Bình
196	12003357	Vũ Thị K	1982	Nga Sơn, Thanh Hóa
197	12003704	Nguyễn Thị P	1961	Kiến Thụy, Hải Phòng
198	12003881	Nguyễn Hữu T	1969	Móng Cái, Quảng Ninh
199	12004892	Nguyễn Việt K	1947	Ba Vì, Hà Nội
200	12004942	Trương Nhật T	1975	Quỳnh Lưu, Nghệ An
201	12005122	Nguyễn Quang K	1949	Tiên Du, Bắc Ninh
202	12005389	Kiều Thị H	1972	Hậu Lộc, Thanh Hóa
203	12005540	Lê Văn T	1980	Yên Thế, Bắc Giang
204	12005640	Nguyễn Hồng N	1958	Thị xã Hà Tĩnh, Hà Tĩnh
205	12005767	Vũ Văn D	1966	Hải Hậu, Nam Định
206	12005800	Trần Thị D	1966	Sơn Động, Bắc Giang

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
207	12005856	Nguyễn Văn T	1964	Gia Bình, Bắc Ninh
208	12006086	Trần Văn C	1970	Hiệp Hòa, Bắc Giang
209	12006451	Trương Văn T	1977	Lý Nhân, Hà Nam
210	12006529	Nghiêm Khắc T	1964	Mê Linh, Hà Nội Mới
211	12006606	Nguyễn Thanh T	1982	Hoàng Mai, Hà Nội
212	12006635	Tô Quang D	1961	Tiền Hải, Thái Bình
213	12006972	Ngô Nguyên T	1990	ý Yên, Nam Định
214	12007218	Lô Văn T	1974	Quế Phong, Nghệ An
215	12016761	Trần Văn B	1991	Phú Xuyên, Hà Nội Mới
216	12107605	Phạm Thanh P	1971	Thành Phố Lạng Sơn, Lạng Sơn
217	12107750	Phạm Thị L	1956	Thị xã Sông Công, Thái Nguyên
218	12107913	Trần Thị H	1958	Ứng Hòa, Hà Nội
219	12108027	Hà Văn T	1959	An Dương, Hải Phòng
220	12108535	Phùng Thị T	1964	Lâm Thao, Phú Thọ
221	12108586	Đình Thị Ngọc H	1964	Ba Đình, Hà Nội
222	12108763	Nguyễn Thị Quỳnh N	1986	Ngô Quyền, Hải Phòng
223	12109014	Nông Thanh T	1957	Chiêm Hóa, Tuyên Quang
224	12109238	Phạm Thị B	1971	Tứ Kỳ, Hải Dương
225	12109368	Dương Văn V	1961	Bình Xuyên, Vĩnh Phúc
226	12109654	Phan Thị Lan A	1970	Gia Lâm, Hà Nội
227	12109666	Trần Văn L	1963	Thạch Thành, Thanh Hóa
228	12109795	Bùi Công D	1961	Thành phố Thái Nguyên, Thái Nguyên
229	12110085	Nguyễn Kế T	1952	Bắc Giang, Bắc Giang
230	12110833	Lục Thị L	1988	Hàm Yên, Tuyên Quang
231	12110913	Nguyễn Tiến D	1965	Điện Biên, Điện Biên
232	12110929	Hồ Thị H	1979	Quốc Oai, Hà Nội Mới
233	12110982	Lại Văn Đ	1964	Thanh Xuân, Hà Nội
234	12111007	Lưu Văn L	1952	Thái Thụy, Thái Bình
235	12111062	Nguyễn Thị L	1993	Yên Phong, Bắc Ninh
236	12111183	Hồ Hữu D	1966	Quỳnh Lưu, Nghệ An
237	13100244	Phạm Thị M	1967	Hải Hậu, Nam Định
238	13100328	Trần Thị N	1956	Việt Trì, Phú Thọ
239	13100749	Trịnh Thị H	1950	Chi Lăng, Lạng Sơn
240	13101005	Nguyễn Văn K	1959	Đông Anh, Hà Nội
241	13101569	Nguyễn Xuân T	1950	Đông Anh, Hà Nội
242	13101720	Đình Xuân V	1951	Long Biên, Hà Nội

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
243	13101739	Lê Văn V	1949	Đông Anh, Hà Nội
244	13101895	Đông Thị H	1980	Phổ Yên, Thái Nguyên
245	13101944	Nguyễn Văn H	1968	Yên Thành, Nghệ An
246	13102218	Nguyễn Ngọc K	1958	Khoái Châu, Hưng Yên
247	13102400	Bùi Văn H	1971	Quận Long Biên, Hà Nội
248	13102543	Nguyễn Thị H	1962	Gia Bình, Bắc Ninh
249	13102571	Nguyễn Thị D	1968	Quảng Yên, Quảng Ninh
250	13102668	Lê Thị H	1959	Quế Phong, Nghệ An
251	13102983	Trần Doãn C	1949	Thị xã Hưng Yên, Hưng Yên
252	13103067	Lê Văn K	1962	Tp Bắc Ninh, Bắc Ninh
253	13103215	Lưu Quang L	1960	Ngô Quyền, Hải Phòng
254	13103229	Trần Văn B	1962	Buôn Ma Thuột, Đắk Lắk
255	13103598	Trần Văn B	1970	Tam Đảo, Vĩnh Phúc
256	13103861	Nguyễn Việt H	1973	Gia Lâm, Hà Nội
257	13104164	Nông Văn T	1985	Na Rì, Bắc Kạn
258	13104226	Nguyễn Thị N	1963	Yên Khánh, Ninh Bình
259	13104277	Trương Văn H	1962	Tam Đảo, Vĩnh Phúc
260	13104665	Lưu Văn C	1969	Mê Linh, Hà Nội Mới
261	13105029	Nguyễn Anh X	1954	Sầm Sơn, Thanh Hóa
262	13105057	Nguyễn Thị Hồng M	1980	Lâm Thao, Phú Thọ
263	13105512	Ngô Văn C	1955	Ba Đình, Hà Nội
264	13105514	Hoàng Tiến D	1988	Đông Văn, Hà Giang
265	13105528	Nguyễn Thị T	1957	Cô Tô, Quảng Ninh
266	13105656	Ngô Duy C	1951	Hung Hà, Thái Bình
267	13105999	Hoàng Văn N	1957	Chương Mỹ, Hà Nội
268	13106023	Hoàng Minh Đ	1965	Sông Thao, Phú Thọ
269	13106304	Hoàng Xuân P	1957	Văn Yên, Yên Bái
270	13106513	Trần Thị L	1971	Lục Ngạn, Bắc Giang
271	13106532	Lương Văn Đ	1958	Cẩm Phả, Quảng Ninh
272	13106601	Nguyễn Văn K	1975	KBang, Gia Lai
273	13106614	Đặng Thị Ánh T	1969	Hoàng Mai, Hà Nội
274	13106934	Phạm Thanh H	1966	Yên Mỹ, Hưng Yên
275	13107494	Nguyễn Văn T	1954	Long Biên, Hà Nội
276	13107611	Lê Văn H	1978	Mỹ Hào, Hưng Yên
277	13107645	Dương Thị H	1974	Thị xã Bắc Giang, Bắc Giang
278	13107823	Bùi Việt H	1967	Thanh Trì, Hà Nội

Số TT	Mã BN	Họ và tên	Năm sinh	Địa chỉ
279	13107945	Nguyễn Văn H	1956	Thị xã Yên Bái, Yên Bái
280	13108124	Trần Kim N	1958	Tam Nông, Phú Thọ
281	13108484	Bùi Văn T	1962	Lạc Sơn, Hòa Bình
282	13109872	Phan Trọng Q	1953	Hiệp Hòa, Bắc Giang

Hà Nội, ngày 12 tháng 12 năm 2022

**XÁC NHẬN CỦA
BỆNH VIỆN K**

**XÁC NHẬN CỦA
THẦY HƯỚNG DẪN**

**NGƯỜI THỰC HIỆN
ĐỀ TÀI**