

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀM TRỌNG NGHĨA

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG HÓA TRỊ  
TRƯỚC PHỐI HỢP HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI  
UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN  
GIAI ĐOẠN III, IV(MO)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

ĐÀM TRỌNG NGHĨA

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG HÓA TRỊ  
TRƯỚC PHỐI HỢP HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI  
UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN  
GIAI ĐOẠN III, IV(MO)**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Chính Đại
2. GS.TS. Nguyễn Đình Phúc

**HÀ NỘI - 2018**

## LỜI CẢM ƠN

***Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới:***

*PGS.TS Lê Chính Đại, GS.TS Nguyễn Đình Phúc là những người thầy hướng dẫn đã tận tình bảo ban, quan tâm giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu và hoàn thành luận án.*

*PGS.TS Lê Văn Quảng người thầy đã hết lòng giúp đỡ, chỉ bảo hướng dẫn tôi trong quá trình học tập.*

*PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu, PGS.TS Trần Văn Thuán, PGS.TS Nguyễn Văn Huy: những người thầy đã hướng dẫn tận tình để tôi hoàn thành các chuyên đề trong quá trình học tập, cho tôi những đóng góp ý quý báu để tôi hoàn thành luận văn.*

*PGS.TS Phạm Duy Hiển, người thầy đã chỉ bảo tận tình, hướng dẫn tôi về phương pháp nghiên cứu khoa học.*

*PGS.TS Trần Đăng Khoa, PGS.TS Phạm Tuấn Cảnh, PGS.TS Vũ Hồng Thăng, TS Trần Bảo Ngọc, TS Đặng Văn Xuyên, TS Mai Hương...những người thầy đã hướng dẫn, cho tôi những góp ý quý báu trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.*

*Các thầy, các cô trong bộ môn Ung thư-Trường Đại học Y Hà Nội, các thầy cô trong các hội đồng chấm luận án đã giúp đỡ tôi từ những bài giảng cơ bản cho đến phương pháp nghiên cứu.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ của:*

*Ban giám hiệu, Phòng đào tạo sau đại học - Trường Đại học Y Hà Nội.  
Ban giám đốc, phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện K và Bệnh viện ung bướu Hà Nội. Tập thể y bác sỹ khoa Nội 3, Nội 1, Xạ 4, Xạ 1- Bệnh viện K. Khoa nội 2, khoa xạ trị và khoa ngoại đầu cổ - Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới những người bệnh, người nhà người bệnh đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu; cũng như xin bày tỏ sự chia*

*sẽ với những nỗi đau đớn, mất mát mà người bệnh và gia đình họ không may phải trải qua.*

*Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành tới toàn thể các anh chị em đồng nghiệp, bạn bè về những tình cảm tốt đẹp, những động viên, giúp đỡ trong suốt quá trình học tập, công tác.*

*Tôi vô cùng biết ơn công lao sinh thành dưỡng dục của Cha Mẹ đã cho tôi ngày hôm nay. Tôi vô cùng trân trọng biết ơn những tình cảm, sẻ chia của vợ, các con và gia đình.*

*Hà Nội, ngày 09 tháng 03 năm 2018*

**Đàm Trọng Nghĩa**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Đàm Trọng Nghĩa, nghiên cứu sinh khóa 31 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Lê Chính Đại và GS.TS. Nguyễn Đình Phúc.
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, 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 09 tháng 03 năm 2018*

**Người viết cam đoan**

**Đàm Trọng Nghĩa**

## MỘT SỐ THUẬT NGỮ VÀ VIẾT TẮT

CF	Cisplatin - fluorouracil
CLVT	Cắt lớp vi tính
CR	Complete Response (Đáp ứng hoàn toàn)
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (Tổ chức nghiên cứu điều trị ung thư châu âu)
HTTr	Hóa trị bổ trợ trước (Neoadjuvant chemotherapy)
HXTĐT	Hóa xạ trị đồng thời (Concurrent chemoradiotherapy)
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy (Xạ trị điều biến liều)
MRI	Magnetic resonance imaging (Cộng hưởng từ)
PD	Progressive Disease (Bệnh tiến triển)
PET	Positron Emission Tomography – Computed Tomography
PR	Partial Response (Đáp ứng một phần)
PS	Performance status (Thể trạng)
QLQ-H&N	Quality of Life Core Questionnaire C35
C35	(Bộ câu hỏi chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư đầu cổ)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc)
SCC	Squamous cell carcinoma (Ung thư biểu mô tế bào vảy)
SD	Stable Disease (Không đáp ứng)
ST	Sống thêm toàn bộ (Overall survival)
TC	Paclitaxel - cisplatin
TCF	Taxane – cisplatin - fluorouracil
UT	Ung thư (cancer)
UTHHTQ	Ung thư hạ họng thanh quản

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>3</b>
1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN.....	3
1.1.1. Tỷ lệ mắc ung thư hạ họng thanh quản.....	3
1.1.2. Yếu tố nguy cơ.....	4
1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN.....	4
1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng.....	4
1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng.....	6
1.2.3. Lan tràn của bệnh ở giai đoạn muộn.....	9
1.2.4. Phân loại giai đoạn.....	11
1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN MUỘN.....	14
1.3.1. Chỉ định điều trị theo giai đoạn bệnh.....	14
1.3.2. Phẫu thuật ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn muộn.....	15
1.3.3. Xạ trị ung thư hạ họng thanh quản.....	15
1.3.4. Hóa trị ung thư hạ họng thanh quản.....	20
1.3.5. Hóa xạ trị đồng thời.....	27
1.3.6. Liệu pháp trúng đích.....	29
1.3.7. Điều trị nội khoa ung thư hạ họng thanh quản tại Việt Nam.....	30
1.4. MỘT VÀI NGHIÊN CỨU HÓA TRỊ TRƯỚC PHÁC ĐỒ PACLITAXEL VÀ CISPLATIN KẾT HỢP HÓA XẠ TRỊ UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN.....	31
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>33</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	33
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu.....	33
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu.....	33
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	34

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	34
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	34
2.3. THUỐC HÓA CHẤT VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU.....	35
2.3.1. Phương tiện chẩn đoán.....	35
2.3.2. Phương tiện điều trị .....	35
2.4. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU.....	37
2.4.1. Đặc điểm lâm sàng .....	37
2.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng .....	39
2.4.3. Đánh giá giai đoạn TNM chính xác trước điều trị.....	39
2.5. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH .....	40
2.5.1. Quy trình truyền hóa chất 03 đợt hỗ trợ trước .....	40
2.5.2. Quy trình hóa xạ trị đồng thời với máy gia tốc.....	41
2.5.3. Đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng không mong muốn .....	44
2.5.4. Đánh giá sống thêm .....	47
2.6. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU .....	49
2.6.1. Phương pháp thu thập số liệu.....	49
2.6.2. Sai số và biện pháp khống chế .....	49
2.6.3. Xử lý số liệu .....	49
2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	50
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>52</b>
3.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ HẠ HỌNG	
THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III, IV .....	52
3.1.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.....	52
3.1.2. Hiệu quả của hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời .	54
3.1.3. Tác dụng không mong muốn của hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời.....	59
3.1.4. Theo dõi di căn và sống thêm sau điều trị .....	65
3.2. MỘT VÀI YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	69



3.2.1. Một vài yếu tố liên quan đến hiệu quả hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời.....	69
3.2.2. Một vài yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong và sống thêm.....	73
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>86</b>
4.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III, IV .....	86
4.1.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.....	86
4.1.2. Hiệu quả của hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời .....	90
4.1.3. Tác dụng không mong muốn của hoá chất trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời.....	99
4.1.4. Theo dõi di căn và sống thêm sau điều trị .....	107
4.2. MỘT VÀI YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ....	112
4.2.1. Một vài yếu tố liên quan đến hiệu quả hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời.....	112
4.2.2. Một vài yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong và sống thêm...	115
4.3. ĐIỂM MỚI VÀ KHẢ NĂNG ÁP DỤNG CỦA NGHIÊN CỨU ...	121
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>123</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại giai đoạn TNM.....	11
Bảng 1.2.	Các nghiên cứu hóa trị trước thời kỳ chưa sử dụng Taxane .....	24
Bảng 1.3.	Một vài nghiên cứu hóa trị trước kết hợp hóa xạ trị .....	25
Bảng 1.4.	Đáp ứng phác đồ TC bệnh nhân UT HHTQ theo Dietz.....	31
Bảng 2.1.	Đánh giá đáp ứng theo RECIST .....	46
Bảng 3.1.	Độ tuổi bệnh nhân .....	52
Bảng 3.2.	Thói quen uống rượu, hút thuốc.....	52
Bảng 3.3.	Đánh giá giai đoạn theo khối u (T) và hạch vùng (N) .....	53
Bảng 3.4.	Mở khí quản, phẫu thuật mở thông dạ dày.....	54
Bảng 3.5.	Chấp hành liệu trình điều trị .....	55
Bảng 3.6.	Thay đổi thể trạng qua quá trình điều trị.....	56
Bảng 3.7.	Mức độ đáp ứng chủ quan qua quá trình điều trị.....	56
Bảng 3.8.	Thay đổi điểm chất lượng cuộc sống sau điều trị .....	57
Bảng 3.9.	Thay đổi đường kính tổn thương trên CLVT qua quá trình điều trị ..	58
Bảng 3.10.	Đáp ứng khách quan qua quá trình điều trị .....	58
Bảng 3.11.	Tác dụng không mong muốn lên hệ huyết .....	61
Bảng 3.12.	Tác dụng không mong muốn lên gan, thận .....	62
Bảng 3.13.	Tác dụng không mong muốn lên vài chỉ số sinh hóa máu .....	63
Bảng 3.14.	Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết.....	64
Bảng 3.15.	Vị trí di căn và ung thư thứ hai sau điều trị.....	66
Bảng 3.16.	Sống thêm theo giai đoạn bệnh.....	67
Bảng 3.17.	Nguyên nhân tử vong chính ở bệnh nhân.....	67
Bảng 3.18.	Sống thêm toàn bộ theo thời gian theo dõi.....	68
Bảng 3.19.	Yếu tố liên quan đến đáp ứng chủ quan sau điều trị.....	69
Bảng 3.20.	Yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan sau HTTr .....	71

Bảng 3.21.	Yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan sau HXTĐT .....	72
Bảng 3.22.	Nguy cơ tử vong theo việc tuân thủ điều trị .....	73
Bảng 3.23.	Nguy cơ tử vong theo đáp ứng chủ quan.....	74
Bảng 3.24.	Nguy cơ tử vong theo thể trạng .....	76
Bảng 3.25.	Nguy cơ tử vong theo đáp ứng khách quan.....	77
Bảng 3.26.	Nguy cơ tử vong theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh .....	79
Bảng 3.27.	Nguy cơ tử vong theo các yếu tố dịch tễ.....	81
Bảng 3.28.	Nguy cơ tử vong theo tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết .....	83
Bảng 3.29.	Nguy cơ tử vong theo tác dụng không mong muốn lên gan, thận .	84
Bảng 3.30.	Ảnh hưởng các chỉ số sinh hoá máu đến nguy cơ tử vong .....	85
Bảng 4.1.	So sánh tỷ lệ đáp ứng sau hoá chất trước .....	97
Bảng 4.2.	So sánh tỷ lệ đáp ứng sau hoá chất trước phối hợp HXTĐT ....	98
Bảng 4.3.	So sánh tỷ lệ và thời gian sống thêm của phác đồ HTTr kết hợp HXTĐT theo dõi sau 3 năm.....	110

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân loại mô bệnh học.....	53
Biểu đồ 3.2.	Phân bố theo giai đoạn bệnh.....	54
Biểu đồ 3.3.	Giảm tế bào máu sau quá trình điều trị .....	59
Biểu đồ 3.4.	Giảm bạch cầu sau quá trình điều trị.....	60
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ bệnh nhân có di căn/ung thư thứ hai sau điều trị.....	65
Biểu đồ 3.6.	Thời gian bệnh nhân có di căn/ ung thư thứ hai sau điều trị.	65
Biểu đồ 3.7.	Theo dõi sống thêm sau điều trị.....	66
Biểu đồ 3.8.	Thời gian sống thêm.....	68
Biểu đồ 3.9.	Phân tích sống thêm theo việc tuân thủ điều trị HTTr.....	74
Biểu đồ 3.10.	Phân tích sống thêm theo việc tuân thủ điều trị HXTĐT.....	74
Biểu đồ 3.11.	Phân tích sống thêm theo đáp ứng chủ quan sau HTTr.....	75
Biểu đồ 3.12.	Phân tích sống thêm theo đáp ứng chủ quan sau HXTĐT....	75
Biểu đồ 3.13.	Phân tích sống thêm theo thể trạng lúc nhập viện.....	76
Biểu đồ 3.14.	Phân tích sống thêm theo thể trạng sau HXTĐT.....	76
Biểu đồ 3.15.	Phân tích sống thêm theo mức độ đáp ứng khách quan.....	78
Biểu đồ 3.16.	Phân tích sống thêm theo giai đoạn khối u.....	80
Biểu đồ 3.17.	Phân tích sống thêm theo thời gian từ lúc có biểu hiện bệnh ...	82

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1.	Một vài hình ảnh tổn thương không mở được trên CLVT PET ....	7
Hình 1.2.	Trường chiếu cho u và hạch trong xạ trị UT HHTQ .....	18
Hình 1.3.	Mô phỏng trường chiếu cho BN UT HHTQ .....	19
Hình 1.4.	Cấu trúc cisplatin và carboplatin.....	21
Hình 1.5.	Cấu trúc paclitaxel và docetaxel .....	22
Hình 2.1.	Hệ thống nội soi tai mũi họng và chẩn đoán hình ảnh.....	35
Hình 2.2.	Máy xạ trị gia tốc Siemens .....	36
Hình 2.3.	Các thể tích cần xạ trị theo ICRU 50 .....	36
Hình 2.4.	Biểu đồ thể tích liều lượng .....	36
Hình 2.5.	Sơ đồ nghiên cứu.....	51

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hạ họng thanh quản là ung thư xuất phát từ lớp biểu mô hạ họng hoặc thanh quản. Ở giai đoạn sớm, ung thư khu trú ở một vị trí nhưng sang giai đoạn muộn do vị trí giải phẫu cận kề, chúng có thể xâm lấn từ hạ họng sang thanh quản hoặc ngược lại. Khó phân định được xuất phát điểm, do vậy chúng thường được gọi chung là ung thư hạ họng thanh quản (UT HHTQ).

Ung thư hạ họng thanh quản có tỷ lệ bệnh mắc cao, ước tính năm 2012 có khoảng 115130 bệnh nhân mới mắc trên toàn cầu [1]. Tại Việt Nam, bệnh đứng thứ hai trong các ung thư vùng đầu cổ, sau ung thư vòm. Theo Nguyễn Tuấn Hưng, tỷ lệ mắc ung thư hạ họng ở nam giới là 2,8/100 000/năm, nữ giới là 0,3/100 000/năm; với ung thư thanh quản ở nam giới là 2,3/100 000/năm, nữ giới là 0,4/100 000/năm [2].

Ung thư hạ họng thanh quản ít được chẩn đoán ở giai đoạn sớm do các triệu chứng khởi đầu thường âm thầm, bệnh nhân chủ quan. Phát hiện tổn thương nhỏ dễ bị bỏ sót hoặc nhầm với viêm nhiễm thông thường. Do đó, phần lớn bệnh nhân đến viện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn (III-IV). Khi đó u lớn, lan rộng, đã di căn hạch, hạch xâm lấn mạch máu lớn hoặc di căn xa nên điều trị ít hiệu quả, tiên lượng xấu.

Trước đây, điều trị ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III-IV(Mo) chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ thanh quản, mất đi khả năng phát âm, ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống. Song tỉ lệ tái phát và di căn vẫn cao, nghiên cứu trong nước của Trần Văn Thiệp (2004) tỷ lệ tái phát 29% với phẫu trị đơn thuần và 15% phẫu trị kết hợp xạ trị, vì thế đây vẫn là vấn đề cần quan tâm nghiên cứu [3]. Nghiên cứu điều trị ung thư hạ họng thanh quản trong 30 năm trở lại đây, cho thấy hóa xạ trị là những phác đồ cơ bản[4]. Từ nghiên cứu TAX 323 và TAX 324 chỉ ra rằng phác đồ có taxanes, cisplatin, và 5-fluorouracil (TCF) cải thiện sống thêm tốt hơn so với phác đồ cisplatin và 5-fluorouracil [5],[6].

Phác đồ TCF là phác đồ hóa trị được chấp nhận nhiều nhất [7]. Mặc dù vậy, phác đồ này có tác dụng không mong muốn cao và bệnh nhân thường không chịu được quá trình điều trị tiếp theo [5],[8].

Nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2015); trên bệnh nhân ung thư đầu cổ (có ung thư hạ họng thanh quản) hóa trị hỗ trợ trước với nhóm taxane và platin cho thấy có đáp ứng cao và ít tác dụng không mong muốn [9]. Andreas Dietz (2009) hóa trị trước phác đồ (TC) cisplatin và paclitaxel 2 chu kỳ sau đó hóa xạ trị bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn sớm nhằm bảo tồn thanh quản [10]. Tuy nhiên, còn ít nghiên cứu điều trị ung thư hạ họng thanh quản bằng hóa trị hỗ trợ trước sau đó hóa xạ trị cũng như chưa đánh giá đầy đủ về đáp ứng và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu hóa trị kết hợp với xạ trị bệnh ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn muộn (III, IV). Ngô Thanh Tùng (2011), hóa xạ trị đồng thời với liều thấp cisplatin [11]. Trần Bảo Ngọc (2011) nghiên cứu ung thư đầu cổ giai đoạn III, IV (trong đó có ung thư hạ họng thanh quản) với phác đồ hóa xạ trị tuần tự với 3 thuốc taxan, cisplatin và 5-Fluouracil [12].

Điều trị bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn muộn còn gặp nhiều thách thức. Tìm kiếm phác đồ điều trị đáp ứng tốt, ít tác dụng không mong muốn và an toàn là rất cần thiết. Do đó, chúng tôi tiến hành: “**Nghiên cứu ứng dụng hóa trị trước phối hợp hóa xạ trị đồng thời ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IV(M0)**” với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả điều trị ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa trị trước phác đồ paclitaxel và cisplatine kết hợp hóa xạ trị đồng thời.*
2. *Nhận xét một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN

##### 1.1.1. Tỷ lệ mắc ung thư hạ họng thanh quản

Ung thư (UT) biểu mô hạ họng thanh quản trên thế giới ước tính khoảng 1,7% tổng số mới mắc [13]. Tỷ lệ mắc có sự khác biệt ở các vùng địa lý, đa số mắc ở nam giới. Ở Pháp, Ý, Ba Lan và Tây Ban Nha, tỷ lệ khoảng 18/100.000 dân/năm. Ở nữ giới, tỷ lệ mắc khác nhau dao động từ 0,1- 2,9/100.000 dân [14]. Bệnh có xu hướng gia tăng ở một số khu vực và gặp ở cả 2 giới nam và nữ [16],[17],[18].

Tại Việt Nam, báo cáo của dự án quốc gia về phòng chống UT giai đoạn 2008-2010: tỷ lệ mắc của các UT ở Việt Nam năm 2010 là 181,3/100.000 dân. Trong đó UT vòm, UT khoang miệng và UT hạ họng thanh quản là 3 loại UT hay gặp ở nam giới. Theo Nguyễn Tuấn Hưng tỷ lệ mắc UT hạ họng thanh quản của Hà Nội giai đoạn 2001-2005 như sau:

UT hạ họng: Nam: 2,8/100 000/năm, Nữ: 0,3/100 000/năm

UT thanh quản: Nam: 2,3/100 000/năm, Nữ: 0,4/100 000/năm[2]

Nhóm tuổi hay gặp nhất là khoảng 40-60 tuổi, hiếm gặp ở người trẻ dưới 40 tuổi [18],[19],[20]. Ở nữ giới thường gặp ở nhóm tuổi trẻ [21]. Nhìn chung nam và nữ tỷ lệ 20/1 [22],[23].

UT hạ họng, theo một số nghiên cứu thì tỷ lệ mắc bệnh ở hai giới nam/nữ: 3/1. Phụ nữ mắc UT vùng sau hầu cao hơn nam giới liên quan đến thiếu dinh dưỡng (hội chứng Plummer-Vinson). Tiên lượng bệnh ở nữ thường tốt hơn. Tuổi mắc bệnh thường tăng ở lứa tuổi trên 40; hiếm gặp ở người trẻ dưới 30 tuổi. Kéo dài thời gian tiếp xúc với các tác nhân sinh UT sẽ thúc đẩy quá trình mất điều chỉnh tế bào. Nguyên nhân là thay đổi gen ức chế sinh ung như P53; khuếch đại tiền gen Cyclin D1 và làm tổn hại các yếu tố tự điều chỉnh như: TGF (Transforming growth factor beta) [24],[25].



### 1.1.2. Yếu tố nguy cơ

#### *Uống rượu và hút thuốc:*

Uống rượu, hút thuốc là những yếu tố nguy cơ gây ra UT HHTQ đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu [21],[29]

Rượu có ảnh hưởng nhiều đến nguy cơ UT vùng trên thanh môn, mức độ tác động của rượu phụ thuộc vào liều lượng [30]. Không có bằng chứng về tác động độc lập giữa các loại đồ uống có cồn đến UT HHTQ (IARC 1988) [28]. Hầu hết nghiên cứu kết luận rằng có sự tác động kết hợp của rượu và thuốc lá và là cấp số nhân [17],[33],[34].

#### *Yếu tố nguy cơ khác:*

Các yếu tố nguy cơ khác đã được tìm thấy trong một số nghiên cứu như: hút thuốc lá [30],[31]; khẩu phần ăn như hoa quả và rau [35],[37]; thiếu dinh dưỡng và tiêu thụ thịt muối và cá muối [36],[38]; nghề nghiệp phơi nhiễm với a-mi-ăng, khói diesel [32],[39],[40]; gỗ [41], bụi bần, acid sulphuric [39], nhiễm HPV [40], [41] và trào ngược dạ dày [45],[47]. Mặc dù vậy, vai trò của các yếu tố còn chưa được rõ ràng [45], [46].

## 1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN

### 1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng

#### **Triệu chứng cơ năng**

- Khàn tiếng: liên tục, kéo dài, điều trị chống viêm không hết, khàn đặc, tăng dần, mất hết âm sắc, khàn cứng nặng như tiếng nạo gỗ gọi là giọng gỗ.

- Khó thở: Giai đoạn đầu không khó thở, khi khối u to che lấp dần thanh môn bệnh nhân xuất hiện khó thở tăng dần giai đoạn muộn khó thở trầm trọng cần mở khí quản cấp cứu.

- Ho: Lúc đầu thỉnh thoảng có ho khan, từng cơn ngắn 2-3 tiếng về sau ho có thể có đờm hay lẫn máu.

- Đau họng, nuốt vướng, nuốt khó: các dấu hiệu này thường có sớm, sau tăng lên. Có thể đau nhói lên tai do phản xạ với UT vùng hạ họng

- Hơi thở hôi: thường có giai đoạn muộn [47]

### **Triệu chứng thực thể**

- Khám hạch cổ: khám tỉ mỉ từng bên xem có hạch hay không; đánh giá các đặc tính về vị trí hạch theo nhóm, ở một hay hai bên cổ; số lượng hạch, kích thước hạch, mật độ mềm hay chắc, hạch còn di động hay đã cố định...

- Khám sụn giáp và khoang giáp móng thanh thiệt để đánh giá sự lan tràn của u ra những vùng này. Ở giai đoạn muộn u có thể thâm nhiễm qua sụn giáp và ra vùng trước thanh quản. Có hình ảnh mai rùa, da thâm nhiễm cứng chắc, có thể mất dấu hiệu lọc cọc thanh quản cột sống (u lan ra khoảng sau nhẫn phễu) [48][49].

- Hình ảnh nội soi hạ họng - thanh quản: giúp quan sát, đánh giá trực tiếp khối u: vị trí khối u (ở hạ họng hay thanh quản), kích thước, hình thái đại thể u (sùi, loét, thâm nhiễm...), u khu trú ở một vị trí hay lan rộng sang các vị trí khác, xâm lấn dây thanh và gây cố định dây thanh. Qua nội soi có thể tiến hành sinh thiết khối u làm chẩn đoán mô bệnh học.

- Khám nội soi

+ *Soi họng miệng và thanh quản gián tiếp*: Kỹ thuật này sử dụng đèn Clar, gương nhỏ đặt ở mặt sau của miệng để nhìn vào cổ họng, đáy lưỡi, và một phần của thanh quản.

+ *Soi hạ họng thanh quản trực tiếp*: Dụng cụ sợi phát quang gắn thấu kính và camera để quan sát các khu vực không thấy qua gương gián tiếp.

+ *Bộ nội soi đồng bộ Panendoscopy*: Nội soi kép đồng bộ cho phép xác định các khối u ác tính ở cả thanh quản, thực quản và phế quản, các tổn thương tiền UT, các yếu tố nguy cơ và sinh thiết khối u làm mô bệnh học[49].

- Nội soi đường hô hấp- tiêu hoá trên tìm vị trí UT thứ hai, do tế bào UT rơi vào đường hô hấp và tiêu hóa trên, khoảng 10-15% bệnh nhân.

## Toàn thân

Bệnh nhân bị ảnh hưởng sớm do bệnh nhân không ăn uống được dẫn tới gầy sút nhanh.

### 1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

#### - Chẩn đoán hình ảnh

Những kỹ thuật tiên tiến về chẩn đoán hình ảnh mang lại nhiều lợi ích trong chẩn đoán khối u vùng hạ họng thanh quản một cách chính xác, khách quan, trung thực. Đặc biệt là CLVT xoắn ốc và chụp cộng hưởng từ MRI cho phép việc chẩn đoán rõ nét và chính xác.

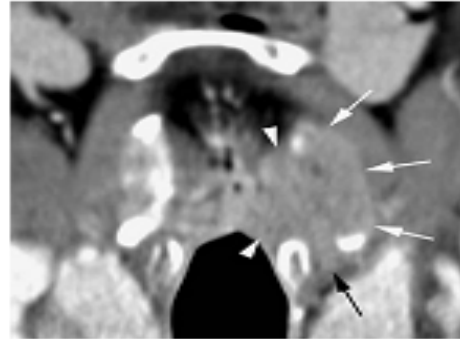
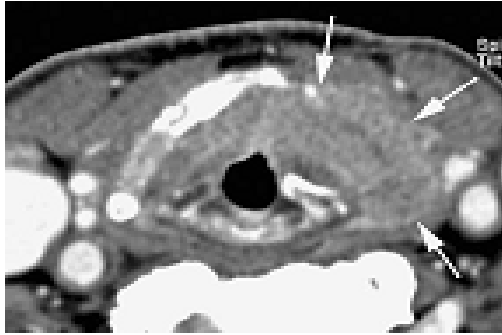
➤ **Chụp CLVT và MRI** có nhiều giá trị trong đánh giá u nguyên phát và hạch vùng, cung cấp thông tin chính xác các tổn thương tại chỗ và lan tràn của khối u như xâm lấn mô mềm xung quanh, cấu trúc sụn, mạch máu, tuyến giáp...đặc biệt là khi kích thước của khối u lớn, khó đánh giá bằng lâm sàng và các phương pháp chẩn đoán khác. Từ đó cho phép quyết định phương pháp điều trị và lập kế hoạch [50]. MRI có độ nhạy tốt hơn khi phát hiện bất thường dưới niêm hay sụn. Quan sát những thay đổi bất thường ở hạ họng - thanh quản, đánh giá chính xác giai đoạn u, khả năng lan rộng. Tuy nhiên, không thích hợp trong đánh giá u tái phát hoặc sau xạ trị do ảnh hưởng của chất phóng xạ.

*Những tiêu chí đánh giá tổn thương trên phim gồm:*

Với khối u: dày lên phần mềm ở vị trí khối u gây mất đối xứng 2 bên; mất khoảng đậm của tổ chức mỡ (trên CLVT khoảng mỡ có tối) ở các khoang trước thanh thiệt, cạnh thanh môn, vùng ngoài thanh quản; sự giãn rộng của sụn phếu và cánh sụn giáp.

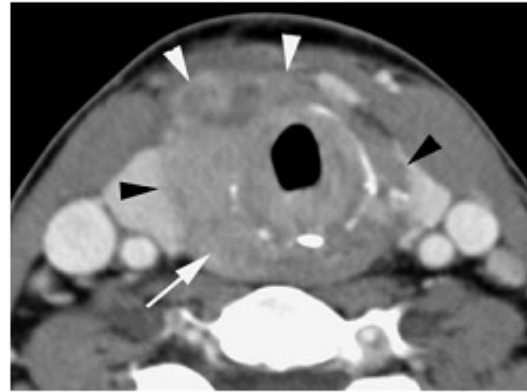
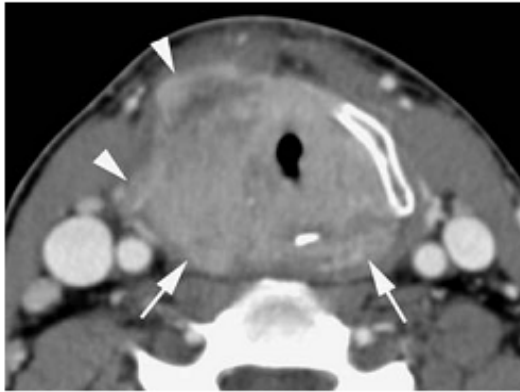
Đánh giá xâm lấn sụn: sụn bị tiêu hủy; tăng phản ứng xơ; khoang tuỷ ở cánh sụn giáp bị thu hẹp.

Đánh giá di căn hạch: xác định vị trí hạch cổ; kích thước hạch (trên CLVT hình hạch di căn có kích thước trên 10mm); tính chất hạch: hoại tử trung tâm, phá vỡ vỏ [51].



1.1a. Hình ảnh trên CLVT chụp có  
cản quang của một BN có khối u lớn  
vùng thanh môn bên trái. Khối u lớn  
xâm lấn và phá huỷ cánh sụn giáp  
bên trái, phát triển ra mô mềm ngoài  
thanh quản. Lát cắt ngang (axial)

1.1b. Dựng hình theo cắt đứng dọc  
(coronal): khối u phá huỷ cánh sụn  
giáp trái, lan ra ngoài thanh quản.  
Xâm lấn ra ngoài xuất hiện qua  
màng giáp nhãn bên.



1.1c. Cắt qua thanh môn: Khối u  
thanh môn phá huỷ sụn giáp, lan ra  
ngoài phần mềm trước bên thanh  
quản, phía sau lan vào hạ họng.

1.1d. Cắt qua hạ thanh môn: Khối u  
tiêu huỷ sụn nhẫn, lan ra ngoài mô  
mềm phía trước thanh quản, xâm lấn  
cả 2 thùy tuyến giáp. Vùng sau nhẫn  
hạ họng bên phải

**Hình 1.1. Một vài hình ảnh tổn thương không mô được  
trên CLVT [52] PET**

Chụp PET giúp phát hiện tổn thương lan rộng và di căn xa. Tuy nhiên một số trường hợp có thể dương tính giả hoặc âm tính giả [53]. PET xác định tốt giai đoạn UT nhờ việc xác định di căn hạch lympho, phát hiện u di căn xa hơn và các khối u xuất hiện đồng thời với khối u nguyên phát [54].

**PET/CLVT:** Cung cấp những thông tin bổ sung về hình ảnh liên quan đến chẩn đoán khối u nguyên phát ở bệnh nhân có hạch lympho di căn [55]. Chụp PET có độ nhạy và độ đặc hiệu cao do xác định đặc tính cấu trúc, hình thái bệnh. Đặc biệt trong việc đánh giá BN có u tái phát, từng được điều trị tia trước đó và phân biệt những thay đổi liên quan đến xạ trị với UT tái phát [56],[57].

- Xạ hình xương: phát hiện di căn xương
- XQ phổi, siêu âm ổ bụng: phát hiện di căn phổi, di căn gan.

#### **Chụp nhấp nháy (Scintigraphy) chức năng của bạch mạch**

Dẫn lưu hạch bạch huyết ở cổ phụ thuộc sự xâm lấn, lan tràn của u nguyên phát. Bằng kỹ thuật này có thể xác minh sự di căn lan rộng với hướng bạch huyết chiếm ưu thế hoặc nếu khu vực hạch bạch huyết khác và/hoặc đối bên để có thái độ điều trị [58],[59].

#### **- Chẩn đoán mô bệnh học**

Đa số (95%) UT hạ họng thanh quản là UT biểu mô tế bào vảy không sừng hóa. Những thể khác như: ung thư biểu mô không biệt hoá, UT mô liên kết rất hiếm gặp.

Đặc trưng bởi sự biệt hóa vảy dưới hình ảnh sừng hóa hay hạt trai sừng. Phát triển xâm nhập là một đặc tính của u này. Người ta có thể phân chia thành ba nhóm: biệt hóa cao, biệt hóa vừa và kém biệt hóa.

- + Biệt hóa cao: các tế bào u có hình thái gần giống biểu mô vảy bình thường.
- + Biệt hóa vừa: cho thấy tính đa hình thái của nhân, có hoạt động nhân chia, bao gồm cả nhân chia bất thường, tuy nhiên vẫn thấy những ổ nhỏ sừng hóa.

+ Biệt hóa kém: các tế bào không điển hình chiếm ưu thế với nhân chia điển hình và không điển hình, biệt hóa sừng tối thiểu.

Các dạng biến thể: dạng mụn cơm, biểu mô tế bào đáy, biểu mô vảy nhú, biểu mô tế bào hình thoi, biểu mô vảy tiêu gai, ....[60].

### **1.2.3. Lan tràn của bệnh ở giai đoạn muộn (III-IV)**

#### ***1.2.3.1. Ung thư thanh quản***

**Thượng thanh môn:** tổn thương ở đây thường xâm lấn dưới niêm qua đường khoảng cận hầu và khoang mỡ cạnh thanh môn. Tổn thương vùng sụn nắp trên xương móng có khuynh hướng xâm lấn rãnh lưỡi thanh thiệt, khoảng trước nắp, các thành họng bên và phần còn lại của thượng thanh môn. Các tổn thương sụn nắp dưới xương móng xâm lấn vào lỗ sụn nắp và dây chằng sụn giáp nắp thanh môn để vào khoang mỡ trước nắp và xâm lấn về phía hố lưỡi thanh thiệt. Tổn thương ở đây còn phát triển theo chu vi liên quan tới các dây thanh giả, các nếp phễu nắp, vách giữa xoang lê và nếp phễu nắp thanh hầu. Cuối cùng xâm lấn mép trước, các dây thanh và lan xuống phía trước hạ thanh môn, có nguy cơ cao xâm lấn sụn giáp, ngay cả khi các dây thanh này còn di động [61]. Thường di căn hạch vùng cao. Tổn thương dây thanh giả giai đoạn muộn lan đến khoang mỡ cận thanh môn, đến dây thanh thật, vách giữa xoang lê và xuống phần thấp của sụn nắp dưới móng lan vào khoảng trước nắp. Các tổn thương nếp phễu nắp/sụn phễu lớn phát triển tới vùng kế cận và hậu quả là làm cố định thanh quản, thường hậu quả của hiện tượng này là liên quan đến cơ nhẫn phễu, khớp, hoặc hiếm khi xâm lấn thần kinh thanh quản quặt ngược. Các tổn thương tiến triển xâm lấn tuyến giáp, sụn nắp, các sụn nhẫn gây xâm lấn các xoang lê và vùng sau nhẫn.

**Thanh môn:** Các khối u ở mép trước có thể lan ra trước theo đường gân mép trước (dây chằng của Broyle) vào sụn giáp. Các tổn thương tiến triển có thể lan rộng tới vùng mép sau tuy không phổ biến. Kirchner gợi ý rằng cấu trúc

gân có lợi cho việc làm rào cản UT ở đây lan rộng [62]. Sự lan rộng xuống hạ thanh môn liên quan tới mép trước do u phát triển qua màng nhĩ giáp. Khi một tổn thương dây thanh mở rộng, chúng lan tới dây thanh giả, mòm thanh của sụn phễu và vùng hạ thanh môn, ăn xuyên qua sụn giáp hoặc theo đường khoang nhĩ giáp để vào vùng cổ, nơi mà chúng có thể xâm lấn tuyến giáp. Các tổn thương liên quan đến mép trước thường thoát khỏi thanh quản theo đường khoang nhĩ phễu sau khi chúng lan rộng xuống hạ thanh môn.

**Hạ thanh môn:** tổn thương ở đây hiếm thấy, hầu hết liên quan tới mặt dưới của dây thanh khó để biết liệu khối u xuất phát từ mặt dưới của dây thanh hay đúng là từ hạ thanh môn. Cố định một phần hay toàn bộ của một hoặc cả 2 dây thanh thì phổ biến; chẩn đoán nhầm hay trì hoãn trong chẩn đoán thường xảy ra.

### ***1.2.3.2. Ung thư hạ họng***

**Xoang lê:** khối u xoang lê giai đoạn muộn thường lan ra phía trước liên quan tới các cơ nội thanh quản dẫn tới cố định dây thanh âm. Sự lan rộng của khối u bên dưới vượt qua đỉnh xoang lê có thể liên quan tới tuyến giáp.

**Vùng sau nhĩ phễu:** UT xuất phát ở khu vực sau nhĩ có thể lan theo chu vi tới sụn nhĩ hoặc ra trước liên quan đến thanh quản dẫn tới việc cố định dây thanh âm. U liên quan tới dây thần kinh thanh quản quặt ngược cũng có thể làm cố định dây thanh âm. Các khối u nguyên phát sau nhĩ thường lan tới xoang lê, khí quản, hoặc thực quản. Do đó tiên lượng xấu hơn so với u ở các vị trí khác của hạ họng [63].

**Thành sau họng:** U xuất hiện từ vách hầu sau có thể lan tới khẩu hầu ở phía trên, thực quản cổ ở phía dưới, cân trước cột sống cổ và khoang cận hầu ở phía sau. Những u lan xuống dưới niêm mạc khó có thể xác định chính xác sự lan toả vì thể đầy đủ của bệnh. Đây là thực tế cụ thể của UT vách hầu sau và vùng sau nhĩ. Nghiên cứu thận trọng qua hàng loạt tiêu bản giải phẫu

bệnh đã xác định 60% UT hạ họng có hình ảnh vi thể lan toả lên trên 10mm, giữa 25mm, bên 20mm và xuống dưới 20mm [64]. U xâm nhiễm là những thách thức đáng kể trong phẫu thuật để đạt được bờ diện cắt sạch bệnh tích hay được phủ đầy đủ liều tia.

#### 1.2.4. Phân loại giai đoạn

**Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn TNM (AJCC-2010) [65]**

##### Giai đoạn khối u (T)

Ung thư thanh quản	Ung thư hạ họng
Tx U nguyên phát không thể đánh giá được	
T0: Không có bằng chứng của u nguyên phát	
Tis: Ung thư biểu mô tại chỗ	
<b>Trên thanh môn</b>	
T1: U giới hạn đối với một vị trí của trên thanh môn với sự di động bình thường của dây thanh	T1: U giới hạn đối với một chỗ của hạ họng và có đường kính lớn nhất $\leq 2$ cm
T2: U nằm ở hơn một phần vùng thượng thanh môn, thanh môn hay xâm lấn tổ chức liên kết xung quanh, không gây mất vận động dây thanh.	T2: U xâm nhập đến hơn một vị trí hạ họng, hoặc một vị trí kế cận, hoặc u có đường kính lớn nhất lớn hơn 2cm nhưng không vượt quá 4cm; không cố định ở 1/2 thanh quản
T3: U giới hạn ở thanh quản với sự cố định của dây thanh âm, xâm lấn tổ chức sau sụn giáp.	T3: U có đường kính lớn nhất $> 4$ cm hoặc cố định ở 1/2 thanh quản



<p>T4a: U xâm nhập ra ngoài thanh quản như: vỏ ngoài sụn giáp, khí quản, cơ lưỡi, tuyến giáp, thực quản.</p> <p>T4b: U xâm nhập khoang trước đốt sống, bao quanh động mạch cảnh hoặc xâm nhập cấu trúc trung thất.</p>	<p>T4a: U xâm nhập bất kỳ các vị trí sau: sụn giáp, sụn nhẫn, xương móng, tuyến giáp trạng, thực quản, mô mềm ở cổ (bao gồm cơ trước thanh quản và mô mỡ dưới da).</p> <p>T4b: U xâm nhập vào khoang trước đốt sống, trong bao động mạch cảnh hoặc xâm nhập các cấu trúc trung thất</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### **Thanh môn**

T1: U giới hạn ở dây thanh (có thể liên quan đến mép trước hoặc sau) với sự di động bình thường. T1a: ở một dây thanh. T1b: cả hai dây thanh

T2: U lan rộng tới thượng thanh môn hoặc hạ thanh môn nhưng không làm mất vận động dây thanh.

T3: U giới hạn tới thanh quản với sự cố định dây thanh và/hoặc xâm lấn khoang cận thanh môn và/hoặc tổn thương sụn giáp tối thiểu (trong vỏ)

T4a: U xâm nhập qua sụn giáp và/hoặc xâm nhập mô xa hơn thanh quản ví dụ khí quản, mô mềm vùng cổ bao gồm các cơ sâu/bên ngoài lưỡi (cằm lưỡi, móng lưỡi, khẩu cái lưỡi, trâm thiệt), tuyến giáp, thực quản.

T4b: U xâm nhập vào bao cân trước đốt sống cổ, các cấu trúc trung thất hoặc trong vỏ động mạch.

### **Dưới thanh môn**

T1: U giới hạn ở dưới thanh môn

T2: U lan tới dây thanh với sự di động dây thanh bình thường hoặc hạn chế

T3: U giới hạn ở thanh quản với các dây thanh bị cố định

T4a: U xâm nhập ra ngoài thanh quản như: vỏ ngoài sụn giáp, khí quản, cơ lưỡi, tuyến giáp, thực quản.

T4b: U xâm nhập vào bao cân trước đốt sống cổ, các cấu trúc trung thất hoặc trong vỏ động mạch.

**Giai đoạn hạch (N)**

Nx: không thể đánh giá được hạch vùng.

No: không có di căn hạch vùng.

N1: di căn đơn hạch cùng bên có đường kính lớn nhất  $\leq 3$  cm

N2: di căn hạch theo dữ kiện bên dưới

N2a: di căn đơn hạch cùng bên có đường kính lớn nhất  $> 3$  cm nhưng  $\leq 6$  cm

N2b: di căn nhiều hạch cùng bên đường kính lớn nhất  $\leq 6$  cm

N2c: di căn hạch hai bên, đối bên đường kính lớn nhất  $\leq 6$  cm.

N3: di căn hạch có đường kính lớn nhất  $> 6$  cm

Các hạch ở đường giữa được xem như hạch cùng bên.

**Di căn xa (M)**

Mx: không xác định được có di căn xa.

Mo: không có di căn xa.

M1: có di căn xa.

**Xếp giai đoạn theo T N M**

Gđ 0	Tis	N0	M0
Gđ I	T1	N0	M0
Gđ II	T2	N0	M0
Gđ III	T1,T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Gđ IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Gđ IVB	T4b	N bất kỳ	M0
	T bất kỳ	N3	M0
Gđ IV C	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

### **1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN MUỘN**

Điều trị ung hạ họng thanh quản, cần điều trị đa phương pháp kết hợp gồm phẫu thuật, xạ trị và hóa trị. Điều quan trọng là chẩn đoán được giai đoạn và xác định có thể cắt bỏ được khối u hay không [66].

#### **1.3.1. Chỉ định điều trị theo giai đoạn bệnh**

##### **- Giai đoạn III, IVa, IVb**

Đây là giai đoạn lan tràn tại vùng. Đối với giai đoạn này, phẫu thuật thực hiện được nhưng gây tàn phá, ảnh hưởng đến chức năng sinh lý một cách nặng nề, nên không phải là lựa chọn điều trị tối ưu. Trái lại HXTĐT đồng thời với cisplatin là phương pháp điều trị phổ biến vì dễ áp dụng và cho hiệu quả cao [47]. Riêng UT hạ họng, hoá trị hỗ trợ trước theo sau bởi xạ trị cho phép bảo tồn chức năng thanh quản trong khi vẫn đảm bảo thời gian sống thêm cũng như kiểm soát tại vùng, và hơn nữa, còn giúp giảm đáng kể tỷ lệ di căn xa [27],[47].

##### **- Giai đoạn IVc**

Đây là giai đoạn có di căn xa, tiên lượng bệnh thường rất xấu. Điều trị chủ yếu là dùng hoá trị vớt vát với các phác đồ có platinum. Mặc dù kết quả điều trị có được cải thiện so với nhóm điều trị triệu chứng đơn thuần nhưng thời gian sống thêm còn rất thấp.

Ở giai đoạn bệnh này, trước đây chỉ điều trị giảm nhẹ triệu chứng đơn thuần, có thể bằng hoá chất hoặc xạ trị. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy kết quả thường xấu, tỷ lệ sống thêm 3 và 5 năm dưới 30% [48]. Sau điều trị, bệnh hay trở lại sớm, BN thường tử vong do u và hạch tiếp tục xâm lấn gây chèn ép, không thở, không ăn được hoặc chảy máu nặng do tổn thương xâm lấn mạch máu, thần kinh ... Một số khác xuất hiện di căn hoặc cơ thể dần suy kiệt dẫn đến tử vong. Nguy cơ tăng tác dụng không mong muốn của điều trị cũng xảy ra đồng thời với phác đồ hóa-xạ trị.

Gián đoạn của nhiều thử nghiệm lâm sàng là do những tiêu chí đánh giá không mở được ở nhiều trung tâm nghiên cứu khác nhau và hầu hết các nghiên cứu không tiến hành trên các vị trí cụ thể [66],[86].

### **1.3.2. Phẫu thuật ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn muộn**

Hiện nay, phần lớn người bệnh lựa chọn điều trị không phẫu thuật. Tuy nhiên phẫu thuật vẫn là một phương pháp hiệu quả nhất trong điều trị cùng với xạ trị, hóa trị [67].

Đặc biệt phẫu thuật vẫn đóng vai trò quan trọng ở bệnh nhân đạt được sự đáp ứng tốt với hóa trị [68].

Các nghiên cứu có nhất trí chung là bệnh nhân kém đáp ứng hoàn toàn (complete response-CR) cần trải qua phẫu thuật để loại bỏ khả năng tế bào UT còn lại ở trong những khối u. Đồng thời còn chấp nhận bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn khi ở giai đoạn N1 thì không cần phải phẫu thuật [69].

Nguyên tắc phẫu thuật: Cắt rộng khối u nguyên phát hạ họng thanh quản và vét hạch cổ chức năng.

Phẫu thuật với mục đích điều trị triệt căn cần phải đủ rộng để lấy hết tổ chức UT mặc dù làm ảnh hưởng đến chất lượng sống: ảnh hưởng đến thẩm mỹ, chức năng thở, nuốt, nói... của bệnh nhân. Hiện nay, đã phát triển kỹ thuật cắt bỏ một số u nguyên phát ở khoang miệng và hạ họng bằng Robotic (Transoral robotic surgical approach) [70],[71].

Phẫu thuật bằng robot qua đường miệng (Trans-oral robotic surgery) là một kỹ thuật cho phép cắt bỏ tốt những UT đầu cổ vị trí cố định [72].

Mặc dù vậy, phẫu thuật cho thấy tỷ lệ biến chứng là khá cao. Biến chứng sau phẫu thuật bao gồm nhiễm trùng vết mổ, lở rò miệng và hoại tử vạt [73].

### **1.3.3. Xạ trị ung thư hạ họng thanh quản**

Xạ trị đóng vai trò không thể thiếu trong chỉ định ở hầu hết bệnh nhân UT HHTQ. Những hiểu biết về sinh học xạ trị và bức xạ vật lý đã nâng cao hiệu quả khi xạ trị và giảm mức độ độc hại lên các mô bình thường [74].

Người ta ước tính có khoảng 60% bệnh nhân UT đầu cổ trong đó có UT HHTQ được xạ trị ở một số giai đoạn [75].

Cải thiện kỹ thuật trong chụp CLVT và MRI cũng như hiểu biết sinh học đã làm cho việc điều trị có độ chính xác cao [76].

### **- Tiến hành điều trị xạ trị UT HHTQ**

#### **❖ Chuẩn bị và lập kế hoạch xạ trị:**

➤ *Xạ trị gia tốc hình ảnh 3 chiều thông thường*

+ Tư thế và cố định bệnh nhân:

Tiến hành làm thiết bị (mặt nạ) cố định đầu cổ. Bệnh nhân nằm ngửa, hai tay xuôi dọc theo thân mình, vùng gáy được kê bằng gối cứng phù hợp sao cho cằm ở tư thế trung gian, cổ ưỡn, tạo cho cột sống cổ ở tư thế duỗi thẳng. Đường thẳng dọc giữa đi qua tháp mũi, chòm cằm, mũi ức. Để tránh chùm xạ vào vai trong trường hợp cổ bệnh nhân ngắn, sử dụng thiết bị kéo tay 2 bên thân người sao cho vai được kéo xuống thấp tối đa.

Chú ý: Tư thế này của bệnh nhân được thực hiện từ lúc bắt đầu mô phỏng đến hết quá trình điều trị.

+ Chụp mô phỏng: với máy CLVT mô phỏng, đánh dấu trường chiếu, thống nhất ảnh phải lấy từ nền sọ đến hết trung thất trên.

+ Lập kế hoạch xạ trị:

Điều trị xạ cho u và hạch nguyên phát bằng các trường chiếu bên cổ đối xứng, tia dự phòng hệ hạch cổ thấp bằng trường chiếu thẳng cổ thấp lấy độ sâu 3cm. Đưa số liệu vào hệ thống phần mềm tính liều theo không gian 3 chiều PROWESS Panther, khảo sát chọn các lát cắt qua vùng điều trị cần quan tâm, vẽ 5 thể tích bia: thể tích khối u thô (GTV: Gross Tumor Volume), thể tích bia lâm sàng (CTV: Clinical Target Volume), thể tích lập kế hoạch (PTV: Planning Target Volume), thể tích điều trị (TV: Treatment Volume) và

thể tích tia (IV: Irradiated Volume) cùng kỹ sư vật lý lập kế hoạch, đưa vào khảo sát các trường chiếu, góc chiếu, mức năng lượng thích hợp, che chắn hợp lý cho các vùng của tổ chức lành sao cho liều tối đa đạt vào khối u và hạch trong khi tối thiểu vào tổ chức lành, xác định các cơ quan cần bảo vệ với liều giới hạn dưới mức cho phép.

+ Điều trị u và hạch nguyên phát: Việc tính toán liều lượng xạ trị được tiến hành theo 3 đợt.

**Đợt I:** liều xạ là 40Gy, phân liều 2Gy/ngày, 5buổi/tuần; thể tích tia bao gồm toàn bộ vùng họng miệng, hạ họng, thanh quản tới toàn bộ các chuỗi hạch của nền cổ (bao gồm toàn bộ 5 nhóm hạch cổ và hạch sau hầu); che chì bớt vùng miệng bảo vệ răng, che phần não mà chùm xạ đi qua.

Các giới hạn trường chiếu:

Phía trên: cung gò má

Phía trước: đường nối cằm ức ở tư thế thẳng đầu, khoang miệng được che chì.

Phía sau: mồm gai đốt cổ 2

Phía dưới: ngang mức đốt sống cổ 6

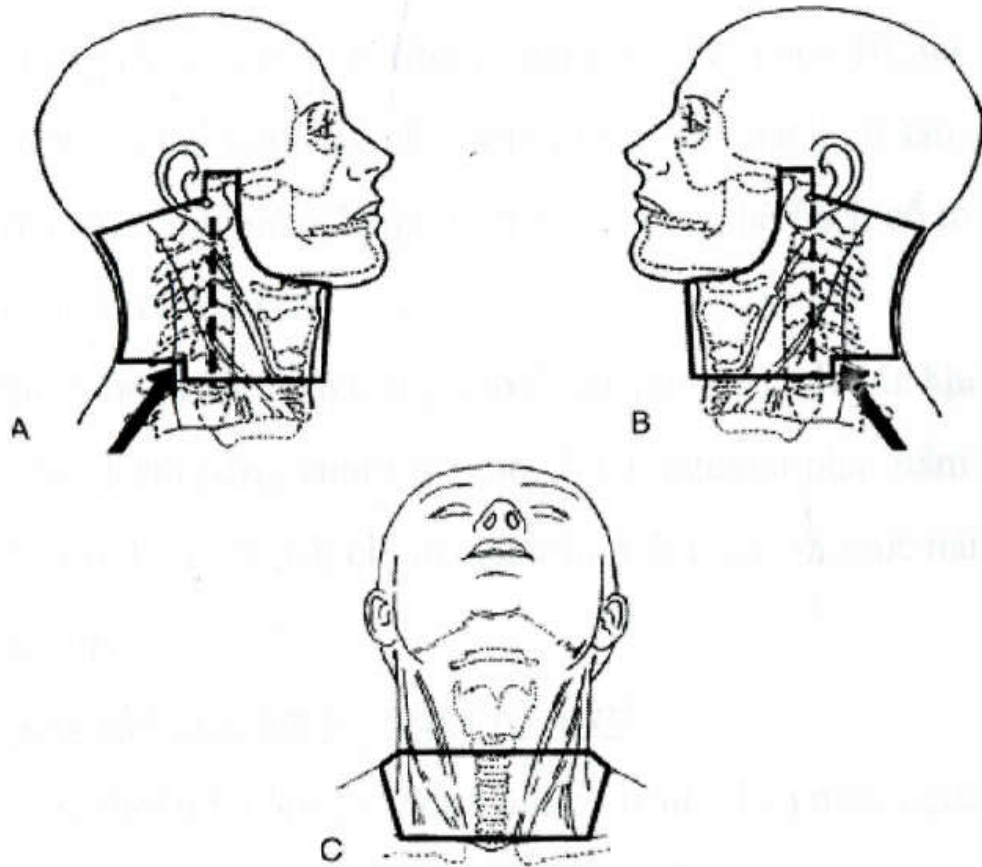
**Đợt II:** Nâng liều photon 20Gy cho phần u nguyên phát và hạch ở phía trước; còn phần hạch trước cột sống ra phía sau (hạch cổ sau) được nâng liều bằng chùm Electron (thông thường dùng cone 10, mức năng lượng chùm 9MeV, có thể thay đổi phù hợp độ sâu của hạch cổ sau) để giảm liều cho tuỷ sống cổ tránh biến chứng; tính lại liều cho hệ hạch cổ thấp thêm phần che chì toàn bộ cột sống cổ.

**Đợt III:** thu nhỏ trường chiếu tập trung vào u nguyên phát với các khoảng cách với rìa u ban đầu 1 cm bằng chùm photon. Hạch nguyên phát nằm ngoài trường chiếu u sẽ nâng liều tiếp với chùm electron tính toán với

mức năng lượng theo độ sâu phù hợp, sao cho tổng liều vào u và hạch nguyên phát 66-70Gy. Quá trình xạ trị kéo dài 7 - 7,5 tuần.

+ Điều trị hệ thống hạch cổ thấp: bằng một trường chiếu thẳng cổ thấp trước mà bao gồm toàn bộ các hạch cổ thấp (chuỗi cánh, gai) chuỗi cổ ngang, thượng hạ đòn và khi cần kéo tới hết trung thất trên để bao trùm toàn bộ hệ thống hạch.

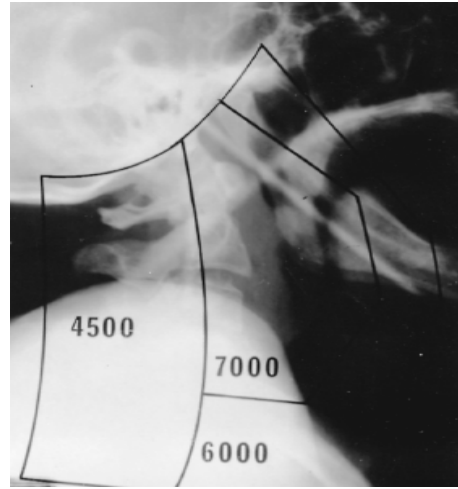
Săn sóc dự phòng hiệu ứng phụ của điều trị bằng các thuốc tăng tái tạo niêm mạc, corticoid tại chỗ (xông họng,miệng), thuốc làm dịu da. Kháng sinh dự phòng viêm và chống nấm phát sinh trong quá trình điều trị. Nuôi dưỡng qua xông mũi dạ dày hoặc mở thông dạ dày ra da khi có chỉ định hỗ trợ về dinh dưỡng. Hướng dẫn vệ sinh răng miệng....



**Hình 1.2. Trường chiếu cho u và hạch trong xạ trị UT HHTQ [25]**



Hình ảnh mô phỏng trường chiếu cho BN UT HHTQ



Thu hẹp các trường chiếu và thay đổi các mức liều (cGy) cho mỗi trường chiếu ở UT thành sau họng.

**Hình 1.3. Mô phỏng trường chiếu cho BN UT HHTQ [25]**

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

Kỹ thuật xạ trị điều biến liều (Intensity-modulated radiotherapy - IMRT) là phương pháp xạ trị mà sử dụng tia biến liều có thể cung cấp nhiều mức cường độ khác nhau, cho phép thấu kính lõm chiếu xạ và liều xạ với biên độ hẹp hơn so với phương pháp thông thường.

Theo tác giả Sullivan thì IMRT tốt hơn so với xạ trị tia ngoại tuyến (external beam radiotherapy – EBRT) vì giảm các dấu hiệu khô miệng, hoại tử xương và mù mắt, bằng chứng dựa trên 1 tài liệu tổng quan từ 15 bài báo bao gồm 1555 bệnh nhân [77]. Ưu điểm của kỹ thuật IMRT so với kỹ thuật xạ trị thông thường là đạt liều tối đa vào khối u, liều vào tổ chức lành là tối thiểu nhất.

+ Tư thế và cố định bệnh nhân: như với kỹ thuật xạ trị thông thường.

+ Chụp mô phỏng: với máy CLVT, MRI, hoặc PET.

+ Lập kế hoạch xạ trị:

- Xác định các cơ quan cần bảo vệ với liều giới hạn dưới mức cho phép.

Giới hạn của tủy sống là 45Gy, thân não 54Gy, dây thị 50-55Gy, giao thoa thị



giác 54Gy, khớp thái dương hàm 70Gy, liều trung bình tuyến mang tai 26Gy, tai trong 45Gy, thực quản 60Gy...

- Xác định số trường chiếu: khoảng 5-11 beams tùy trường hợp cụ thể, xác định góc chiếu, số phân đoạn trường chiếu (segments), mức năng lượng chùm tia 6MV. Thực hiện tối ưu hóa phân bố liều với phần mềm chuyên dụng.

❖ **Liều lượng xạ trị:** Tổng liều xạ trị cho khối u và hạch nguyên phát là 66 - 70Gy, dự phòng hệ hạch là 50Gy, phân liều 2Gy/ngày, 5 buổi/tuần. Quá trình xạ trị kéo dài 7 tuần.

IMRT có mối liên quan với khô miệng ít hơn so với xạ trị thông thường (17% so với 73%,  $p=0,037$ ). Mặt khác, tác dụng không mong muốn cấp tính và mãn tính là tương tự nhau. IMRT hiệu quả trong việc giảm thiểu khô miệng có ý nghĩa thống kê [78].

#### **1.3.4. Hóa trị ung thư hạ họng thanh quản**

Trước đây, hóa chất được sử dụng trong trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn, không còn chỉ định mổ, tái phát hoặc di căn. Mục đích giảm nhẹ triệu chứng, kéo dài sự sống và nâng cao chất lượng sống tuy nhiên kết quả thu được rất hạn chế. Ngày nay, nhiều nghiên cứu cho thấy hóa trị kết hợp xạ trị cải thiện thời gian sống thêm cho UT HHTQ tiến triển tại chỗ, tại vùng tốt hơn xạ trị hoặc hóa trị đơn thuần. Các thuốc hóa chất mới kết hợp với nhau thành những phác đồ điều trị cho UT giai đoạn tiến triển, hóa trị có thể làm thay đổi chỉ định phẫu thuật.

Phối hợp giữa hóa trị và xạ trị có thể là: HTTr (neo-adjuvant), HXTĐT (concurrent) hoặc hóa trị bổ trợ (adjuvant). Mỗi phương thức phối hợp đều có ưu, nhược điểm khác nhau. Platinum và taxane là hai hóa chất cho thấy có tác dụng tốt trong điều trị UT đầu cổ [79].

### 1.3.4.1. Đặc điểm một số hóa chất dùng trong điều trị

Một số phác đồ hay dùng:

TCF - Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, TM, ngày 1

- Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>, TM, ngày 1

- 5 FU 1000mg/m<sup>2</sup>, TM, ngày 1-4, chu kì 21 ngày, 3 chu kì

CF - Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, TM, ngày 1

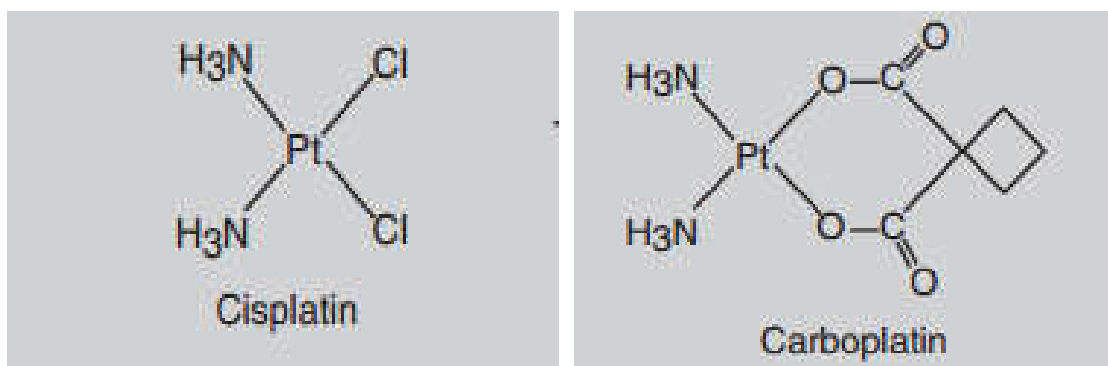
- 5 FU 1000 mg/ m<sup>2</sup>, TM, ngày 1-4, chu kì 21 ngày, 3 -4 chu kì

TC: - Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, TM, ngày 1

- Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup>, TM, ngày 2, chu kỳ 21 ngày

\* *Cisplatin*:

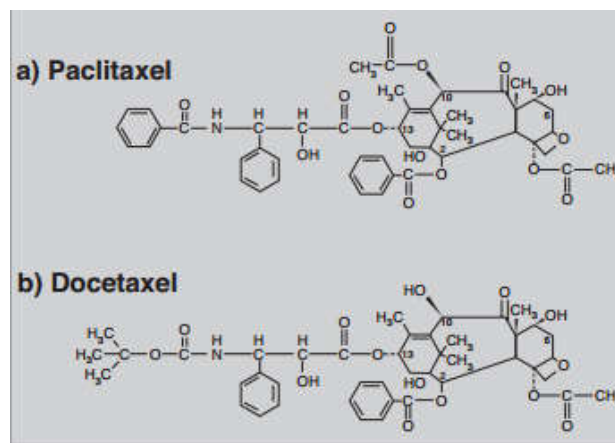
Cisplatin là chất tổng hợp có nguồn gốc kim loại nặng thuộc nhóm platin. Hoạt tính kháng u được phát hiện năm 1965, lần đầu tiên được ứng dụng trên người năm 1971. Thuốc có tác dụng phổ rộng và chủ yếu trên u đặc. Cisplatin có chất là cis-diammine-dichloroplatin, dạng hỗn dịch lỏng của clore [80].



**Hình 1.4. Cấu trúc cisplatin và carboplatin [80]**

Tác động chủ yếu: giảm hoạt động sao mã; Tăng quá trình tạo glutathione do tăng hoạt tính của enzyme glutathion làm tăng tạo liên kết thiol hóa; Giảm tính sửa chữa của enzyme ADN do ức chế enzyme sửa chữa; Ức chế sửa chữa của enzyme [80].

\* Nhóm taxane (paclitaxel và docetaxel)



**Hình 1.5. Cấu trúc paclitaxel và docetaxel [80]**

Paclitaxel, hoạt chất có trong vỏ cây thông đỏ *Taxus brevifolia*, là một thuốc chống UT. Paclitaxel làm tăng quá trình trùng hợp các dime tubulin tạo thành các vi quản và làm ổn định các vi quản do ức chế quá trình giải trùng hợp. Sự ổn định này ức chế sự tổ chức lại bình thường của mạng vi quản rất quan trọng ở gian kỳ của quá trình phân bào giảm nhiễm và cả với hoạt động của ty lạp thể. Paclitaxel cũng gây hại thành các cấu trúc bất thường trong các vi quản trong quá trình phân bào. Các thử nghiệm in vivo và in vitro cho thấy paclitaxel có tác dụng gây đột biến gen trên tế bào động vật có vú [80].

Docetaxel cấu trúc gần giống paclitaxel, chỉ khác ở vị trí C10 của vòng taxane và chuỗi bên ở C13 nhưng hiệu lực chống UT mạnh hơn paclitaxel.

Các thuốc taxane gắn vào các vi quản, làm cho các ống vi quản kết hợp lại và làm sai lệch cấu trúc vi ống quản, đối kháng với protein khung, làm ngừng sự phân bào và chết theo chương trình [80].

#### **1.3.4.2. Hóa trị trước sau đó xạ trị triệt căn**

Năm 1996, Lefebvre nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha 3 đánh giá điều trị tăng cường bằng hoá chất trước xạ trị trong bảo tồn thanh quản kết quả sau 10 năm tiến hành nghiên cứu. Nghiên cứu trên 202 BN cho thấy sống

thêm còn chức năng thanh quản là 22% sau 5 năm và 9% sau 10 năm; lần lượt ở 2 nhóm phẫu-xạ trị và hoá-xạ trị. Tác giả kết luận: kết quả sống thêm tương tự ở 2 nhóm thử nghiệm nhưng nhóm có hoá trị cho phép 2/3 số BN sống sót giữ được thanh quản [81].

Thử nghiệm EORTC thực hiện nghiên cứu pha III UT hạ họng giai đoạn muộn. Thời gian sống thêm trung bình không có nhiều sự khác biệt [82].

Trong nghiên cứu của nhóm Veterans Affairs, 332 bệnh nhân UT thanh quản giai đoạn III-IV được ngẫu nhiên chia thành 2 nhóm. Nhóm 1: phẫu thuật cắt thanh quản sau đó xạ trị bổ trợ. Nhóm 2: HTTr gồm 3 chu kỳ CF sau đó xạ trị liều 66-76 Gy. Kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau hai chu kỳ hóa trị 31%, đáp ứng một phần 54%. Tăng tỷ lệ tái phát tại vùng có ý nghĩa ( $p = 0,0005$ ) của nhóm có hóa trị liệu bổ trợ trước, nhưng ít di căn xa xảy ra ( $p = 0,016$ ). Tuy nhiên, thử nghiệm cho thấy điều quan trọng là sống thêm 2 năm tương tự ở cả hai nhóm với 68% và 64%, tương ứng [83]. Kết quả rút ra hóa trị liệu bổ trợ trước sau đó xạ trị triệt để có thể bảo tồn chức năng thanh quản mà không ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ.

Năm 2005, Katori nghiên cứu so sánh HTTr phác đồ TCF theo sau xạ trị triệt căn với hóa xạ đồng thời. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng ở hai nhóm tương tự nhau, tác dụng không mong muốn nhóm hóa xạ đồng thời cao hơn song cũng tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Kết quả có khác hơn các nghiên cứu khác có thể do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ [84].

Lý do cơ bản việc sử dụng HTTr là phân phối thuốc sẽ tốt hơn trong các khối u có nhiều mạch máu tân tạo và bệnh có thể giảm về giai đoạn trước khi điều trị triệt căn. Từ 1986-1992, (GETTEC- *Group d'Etude des Tumeurs de la Tete Et du Cou*) nghiên cứu ngẫu nhiên 318 bệnh nhân giai đoạn II-IV (M0) UT hạ họng miệng với 3 chu kỳ hóa trị liệu CF bổ trợ trước. Tỷ lệ đáp ứng với CF bổ trợ trước là 56%. Sống thêm trung bình toàn bộ là 5,1 năm trong nhóm nghiên cứu so với 3,3 năm ở nhóm chứng [85].

HTTr đã trở thành phác đồ tiêu chuẩn với các trường hợp có ý định bảo tồn thanh quản, như nhận xét trong tổng quan của Porceddu (2010) [86]. Hoá trị tấn công trước các phương pháp điều trị tại vùng đã được nghiên cứu nhằm mục đích bảo tồn cơ quan cho các trường hợp UT HHTQ lan tràn tại vùng. Đến nay, nhiều nghiên cứu không chỉ ra được vai trò cải thiện sống thêm của HTTr nhưng đã công nhận việc điều trị với ý định bảo tồn thanh quản.

Có thể tóm tắt các kết quả nghiên cứu hóa trị trước (thời kỳ chưa sử dụng Taxane), sau đó phẫu trị và/hoặc xạ trị triệt căn bằng bảng dưới đây:

**Bảng 1.2. Các nghiên cứu hóa trị trước thời kỳ chưa sử dụng Taxane**

Nghiên cứu	Nhóm điều trị	Đáp ứng toàn bộ (%)	Sống thêm toàn bộ
P.L. Zorat [87]	CF; xạ trị ± S (n=118)	80	5 năm = 23%
	xạ trị ± S (n=119)	n.a.	5 năm = 16%
Veterans Affairs (thanh quản) [83]	CF; xạ trị (n=166)	85	2 năm = 68%
	S; xạ trị (n=166)	n.a.	2 năm = 68%
EORTC (hạ họng) [88]	CF; xạ trị (n=100)	86	3 năm = 57%
	S; xạ trị (n=94)	n.a.	3 năm = 43%

➤ n.a. không áp dụng chỉ định điều trị, nhóm không bao gồm HTTr.

#### 1.3.4.3. Hóa trị trước sau đó hóa xạ đồng thời

Các nghiên cứu ngẫu nhiên TAX 323, TAX 324 so sánh hỗ trợ trước bằng CF so với TCF. TAX 323, hạn chế ở bệnh nhân không mổ. Trong cả hai

ngiên cứu, liều 5-FU thấp hơn trong TCF so với CF để giảm nguy cơ tác dụng không mong muốn tùy liên quan với thêm docetaxel. Sau khi HTTr, bệnh nhân nhận được xạ trị triệt căn đơn thuần (trong TAX 323) hoặc với carboplatin đồng thời hàng tuần (trong TAX 324) [5], [6].

**Bảng 1.3. Một vài nghiên cứu hóa trị trước kết hợp hóa xạ trị**

Nghiên cứu	Nhóm điều trị	Đáp ứng toàn bộ (%)	Sống thêm toàn bộ trung bình (tháng)
TAX 323 [5]	TCF (n=177)	68	18,8
	CF (n=181)	54 (p=0,006)	14,5 (p=0,02)
TAX 324 [6]	TCF (n=255)	72	71
	CF (n=246)	64 (p=0,007)	30 (p=0,006)
Hitt [89]	PPF (n=189)	80	43
	CF (n=193)	68 (p<0,001)	37 (p=0,06)

Hầu hết các nghiên cứu đều chứng minh việc bổ sung taxane vào CF trở thành tất yếu, cải thiện hiệu quả của hóa trị liệu bổ trợ trước. TCF cho đến bây giờ được hiểu là phác đồ HTTr phù hợp cho bệnh nhân.

Calais (2006) báo cáo kết quả thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III với 220 bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn muộn HTTr với CF hoặc với docetaxel, cisplatin và 5-FU (TCF). Tỷ lệ đáp ứng là 83% (61% hoàn toàn) với TPF so với 61% (47% hoàn toàn) với PF [90].

Hội nghị thường niên 2008, của Hiệp hội UT lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO), Paccagnella báo cáo thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn II cho thấy ưu thế rõ ở nhóm HTTr. 101 bệnh nhân UT đầu cổ giai đoạn III/IV (M0) được chọn ngẫu nhiên hoặc là HXTĐT đơn thuần (nhóm 1) hoặc hóa trị bổ trợ trước TCF tiếp theo là HXTĐT (nhóm 2). Kết quả có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cho nhóm 2 (21% so với 50%, p = 0,004) cũng như sống thêm không

tiến triển và sống thêm toàn bộ cho nhóm 2. Một thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III đang được tiến hành theo dõi các kết quả này [91].

Báo cáo cập nhật gần đây của thử nghiệm TAX 324 cho thấy sống thêm 5 năm toàn bộ là 52% với nhóm TCF so với 42% nhóm PF [6].

Với mục đích bảo tồn cơ quan, Pointreau (năm 2009) báo cáo kết quả thử nghiệm giai đoạn III so sánh 2 phác đồ hỗ trợ trước sau đó hóa xạ đồng thời với bệnh nhân đáp ứng và phẫu/hóa/xạ với bệnh nhân không đáp ứng. Qua điều trị 213 bệnh nhân thấy phác đồ TCF có ưu thế hơn hẳn so với phác đồ CF về tỷ lệ đáp ứng và sống thêm, tuy nhiên tác dụng không mong muốn nặng cũng nhiều hơn [92].

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng hóa trị trước kết hợp giữa taxane, cisplatin và fluorouracil (TCF) có hiệu quả trong UT đầu cổ. Bốn thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được tiến hành trên 1552 bệnh nhân với UT đầu cổ khu trú thực hiện hóa trị trước với phác đồ TCF hoặc là CF. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 3 năm (51,0%, so với 42,4%  $p=0,002$ ), Tỷ lệ sống thêm không tiến triển sau 3 năm (35,9% và 27,2%,  $p=0,007$ ) và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với hóa trị (72,9% so với 62,1%,  $p<0,00001$ ) ở những bệnh nhân thuộc nhóm TCF so với nhóm CF. Về tác dụng không mong muốn của thuốc, sốt giảm bạch cầu (7,0% so với 3,2%  $p=0,001$ ) và rụng tóc (10,8% so với 1,1%,  $p<0,00001$ ) cao hơn trong nhóm TCF. Hóa xạ trị đồng thời TCF làm tăng khả năng sống so với điều trị CF [93],[94].

Phương pháp điều trị này với mục đích làm giảm nguy cơ di căn xa, cũng như giảm kích thước u và hạch. Tạo thuận lợi cho các điều trị triệt căn về sau có thể là phẫu trị hoặc hóa xạ trị đồng thời. Ngoài ra, những bệnh nhân đáp ứng với HTTr có tiên lượng tốt hơn rõ rệt khi điều trị tiếp theo. Các tác dụng không mong muốn cấp tính và lâu dài cũng nhiều hơn so với các phương thức tiếp cận khác. Đến nay, mặc dù còn nhiều tranh cãi, song các dữ

liệu lâm sàng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III đã ủng hộ quan điểm sử dụng HTTr sau đó HXT với phác đồ có taxane.

### **1.3.5. Hóa xạ trị đồng thời**

Hóa xạ trị đồng thời là việc sử dụng hóa chất cùng thời gian với xạ trị. Chỉ định đồng thời có thể theo tuần hoặc theo chu kỳ 3 tuần/lần. Lý do sử dụng phương thức điều trị này là tăng khả năng tiêu diệt tế bào u của xạ trị bởi hóa trị làm tăng nhạy cảm xạ trị và hóa trị đồng thời sẽ tiêu diệt các vi di căn, cải thiện sống thêm [95].

Phẫu thuật và xạ trị sau phẫu thuật vẫn còn là lựa chọn hầu hết có hiệu quả điều trị với UT HHTQ. Những bệnh nhân không phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật sẽ được hóa trị trước hoặc HXTĐT kết hợp [96].

Mục tiêu chính của thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giai đoạn III (Fountzilias ) so sánh tỷ lệ sống thêm trong 3 năm ở bệnh nhân được điều trị chỉ bằng xạ trị với xạ trị cùng cisplatin hoặc carboplatin. Từ tháng 1 năm 1995 đến tháng 7 năm 1999, có 124 bệnh nhân. Kết quả không có ý nghĩa thống kê về sự khác biệt trong sự đáp ứng giữa bệnh nhân được điều trị chỉ với xạ trị hoặc kết hợp HXTĐT [97].

Chitapanarux so sánh hiệu quả và an toàn của HXTĐT đồng thời trên 85 bệnh nhân. Trong số này, 48 và 37 bệnh nhân được nhận điều trị tương ứng bằng HXTĐT và tăng tốc bức xạ. Bệnh nhân được ngẫu nhiên nhận một trong 2 quy trình của carboplatin và 5-fluorouracil kết hợp với xạ trị (HXTĐT 66 Gy trong 6,5 tuần) hoặc kết hợp tăng tốc bức xạ (tăng tốc bức xạ, 70Gy trong 6 tuần). Kết quả, sau 5 năm tỷ lệ kiểm soát tại chỗ là 69,6% đối với HXTĐT so với 55,0% đối với tăng tốc bức xạ ( $p=0,184$ ). Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm nói chung là có sự khác biệt ( $p<0,05$ ): 71,6% ở nhóm HXTĐT so với 63,5% ở nhóm tăng tốc bức xạ [98].



Điều trị kết hợp cisplatin và xạ trị đa phân liều cải thiện về kiểm soát chỗ vùng, sống không di căn tốt hơn so sánh với chỉ xạ trị đa phân liều [99].

Hầu hết phác đồ HXTĐT liều cao ( $100\text{mg}/\text{m}^2$ ) 3 tuần một cisplatin kết hợp xạ trị có tác dụng không mong muốn cấp tính và mạn tính cao. Homma nghiên cứu 53 bệnh nhân. cisplatin hàng tuần ( $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) vào các ngày 1,2,3,4,5,6 và 7 với xạ trị 70 Gy trong 7 tuần. Có 51 bệnh nhân (96,2%) nhận được liều đầy đủ xạ trị. Tỷ lệ sau 2 năm sống thêm 93,7%. Tác giả cho rằng cisplatin hàng tuần có thể dễ dàng theo dõi các tác dụng không mong muốn. Vì vậy, phác độ này phù hợp thay thế liều cao cisplatin 3 tuần một lần kết hợp với xạ trị [99].

Hóa trị kết hợp xạ trị theo từng giai đoạn chỉ ra rằng có sự cải thiện kết quả điều trị. Mặc dù, cả 2 chiến lược điều trị còn tăng tác dụng không mong muốn cấp tính. Nghiên cứu của Newlin đã báo cáo hiệu quả và tác dụng không mong muốn sau điều trị hàng tuần cisplatin ( $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$ ) kết hợp với xạ trị là phác đồ an toàn và hiệu quả [100].

Một nghiên cứu HXT hàng tuần cisplatin liều thấp cho 35 bệnh nhân UT biểu mô tế bào vảy vòm họng, thanh quản hoặc hạ họng được điều trị từ tháng 6/2000 đến tháng 11/2003 tại đại học Florida. Kết quả 3 năm: Kiểm soát chỗ vùng 85%, sống thêm không bệnh 56%, sống thêm toàn bộ là 40% [101].

Chỉ định gemcitabine kết hợp với cisplatin trong phác đồ HXTĐT không làm giảm mức độ cao tác dụng không mong muốn tại chỗ. Các tác giả kết luận cải thiện phác đồ, không giảm bớt tác dụng không mong muốn [102],[103]. Phân tích tổng hợp của Pignon (2009) với 17346 bệnh nhân UT đầu cổ được hóa xạ đồng thời cho thấy cải thiện sống thêm 5 năm có ý nghĩa. Song các phác đồ sử dụng đồng thời chủ yếu là cisplatin và 5-FU [104].

Mặc dù hóa xạ đồng thời trở thành phác đồ điều trị tiêu chuẩn. Song vẫn bộc lộ một số bất lợi. Hóa xạ đồng thời làm tăng tái phát do thiếu kiểm soát hệ thống, tác dụng không mong muốn tại chỗ tại vùng còn cao. Từ đó,

phương thức hóa trị trước nhằm thu nhỏ khối u, hạn chế di căn xa được xem xét trước khi hóa xạ trị triệt căn. Với mục đích nâng cao chất lượng cuộc sống, kiểm soát tại chỗ tại vùng, hạn chế tác dụng không mong muốn do xạ trị và hạn chế di căn xa.

### 1.3.6. Liệu pháp trúng đích (Target Therapy)

Trong UT HHTQ thì thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR) có biểu lộ quá mức 69-75% của các bệnh nhân. EGFR là một thành viên của gia đình ERBb của thụ thể tyrosine-kinase tìm thấy trên bề mặt tế bào. Kích hoạt của EGFR có liên quan đến đời sống tế bào, bảo vệ tế bào chết theo chương trình (*apoptosis*) và sản xuất cytokine chống viêm. Thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR) biểu lộ quá mức là kết quả bất lợi trong UT đầu cổ trong đó có UT HHTQ [105].

**Cetuximab** được nghiên cứu nhiều nhất, thuốc có thể kết hợp điều trị với cisplatin và đặc biệt là với xạ trị. Ba thử nghiệm lâm sàng của cetuximab và cisplatin đã được trình bày tại Hội nghị Ung thư Hoa Kỳ năm 2002 (ASCO). Nhóm ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) đang hoàn tất thử nghiệm giai đoạn III với cisplatin và cetuximab hoặc giả dược; kết quả hàng năm cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao hơn tuy nhiên không có sự khác biệt về sự sống thêm không bệnh.

**Lapatinib**, một chất ức chế phân tử nhỏ của tyrosine kinase, liên quan với EGFR và EGFR ở người loại 2 (HER2) đã cho thấy hoạt động trong UT đầu cổ và đang tiến hành thử nghiệm giai đoạn III kết hợp với hóa xạ đồng thời.

**Nimotuzumab** là một kháng thể đơn dòng (mAb) kháng EGFR ở thể khảm người - chuột. Nimotuzumab là một IgG 1 của người còn giữ lại những phần của mAb chuột tại những vùng biến đổi. Thuốc đã qua các thử nghiệm lâm sàng pha II, được chấp thuận trong điều trị UT biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ ở nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam.

Tại Việt Nam, kháng thể đơn dòng kháng EGFR mới được áp dụng điều trị một số loại UT trong đó có UT biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ trong những năm gần đây. Kinh nghiệm điều trị chưa nhiều, nhưng các đánh giá bước đầu cũng cho thấy có sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ đáp ứng cũng như sống.

### **1.3.7. Điều trị nội khoa ung thư hạ họng thanh quản tại Việt Nam**

Tại Việt Nam, cho đến nay còn ít các nghiên cứu HXTĐT cho UT HHTQ giai đoạn III-IV. Tại bệnh viện K, theo nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin 30mg/m<sup>2</sup> da truyền liên tục trong 6 tuần trên 60 bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn III, IVA-B, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96,7%, sống thêm toàn bộ trung bình là 22 tháng, sống thêm không bệnh 18 tháng. Theo nghiên cứu này, Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3,4 là 5%, viêm niêm mạc họng miệng độ 3 là 23,3%. Chứng tỏ phác đồ điều trị có tác dụng không mong muốn cao và chấp hành điều trị bị gián đoạn nhiều. Tuy nhiên tác giả không đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như sống thêm [11]. Một nghiên cứu tương tự của tác giả Phạm Hữu Nhân nghiên cứu HXTĐT cho 34 bệnh nhân UT hạ họng giai đoạn III, IV(Mo) kết quả cho thấy có 57,8% bệnh nhân nhận đủ số lần truyền cisplatin và 100% bệnh nhân hoàn thành xạ trị. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 67,6%, đáp ứng toàn bộ là 82,3%. Đa số các biến chứng như nôn chiếm 47,1%, viêm da và viêm niêm mạc miệng gặp 100% đối tượng [106]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Tiến Quang khi tiến hành xạ trị đơn thuần cho UT HHTQ giai đoạn III- IV(Mo), chỉ có 19,5% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn [107]. Nghiên cứu của Từ Thị Thanh Hương với 51 BN ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn không mổ HTrr phác đồ CF cho thấy đáp ứng toàn bộ sau HTrr là 80,4%, tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ chủ yếu là rụng tóc (90%) và hạ bạch cầu. Tuy nhiên tác giả không đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị cũng như không theo dõi bệnh nhân đánh giá thời gian sống thêm của người bệnh [119].

#### 1.4. MỘT VÀI NGHIÊN CỨU HÓA TRỊ TRƯỚC PHÁC ĐỒ PACLITAXEL VÀ CISPLATIN KẾT HỢP HÓA XẠ TRỊ UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN

Nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2015) trên bệnh nhân UT đầu cổ, được điều trị bằng hóa xạ trị phác đồ TC, các bệnh nhân được chia ra làm 2 nhóm được phẫu thuật và không được phẫu thuật, kết quả cho thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân [9].

Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng giai đoạn HTTr gồm: tuổi, giai đoạn T, tình trạng sau phẫu thuật nạo vét hạch. Các yếu tố khác như giới tính, hút thuốc, không ảnh hưởng đến đáp ứng sau hóa trị TC [9].

Các yếu tố như điều trị đủ phác đồ, giới tính không ảnh hưởng đến đáp ứng sau HXTĐT. Phân tích đa biến cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng sau HXTĐT gồm đáp ứng sau hóa trị, giai đoạn T, giai đoạn N [9].

Nghiên cứu của tác giả Andreas Dietz (2008) trên bệnh nhân UT HHTQ cho thấy được điều trị HTTr phác đồ TC sau đó HXT, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng theo vị trí u và giai đoạn bệnh như sau:

**Bảng 1.4. Đáp ứng phác đồ TC bệnh nhân UT HHTQ theo Dietz**

Đáp ứng	CR	PR	SD	PD
<i>Vị trí u</i>				
Thanh quản	2 (5,1%)	25 (64,2%)	10 (25,6%)	2 (5,1%)
Hạ họng	3 (10%)	24 (80%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
<i>Giai đoạn</i>				
II	1 (14,2%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)	0
III	3 (14,3%)	13 (61,9%)	3 (14,3%)	2 (9,5%)
IV	1 (2,4%)	33 (80,5%)	5 (12,1%)	2 (5%)

Nghiên cứu của Luciano de Souza Viana thì điều trị bệnh nhân UT đầu cổ nói chung. Nghiên cứu của Andreas Dietz trên bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn sớm hơn [10]. Tuy nhiên kết quả mới chỉ mô tả đáp ứng và một số biến chứng muộn. Trong khi đó so sánh và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng, sống thêm, biến chứng sau điều trị vẫn chưa có nghiên cứu nào trên thế giới. Do vậy, rất cần thiết nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đáp ứng, tác dụng không mong muốn của hóa trị, qua đó giúp các nhà lâm sàng lựa chọn được phác đồ tối ưu nhất trong điều trị UT HHTQ giai đoạn muộn.

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Chúng tôi chọn 41BN ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III,IV(M<sub>0</sub>) điều trị tại Bệnh viện K (17 BN) và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội (24 BN) từ tháng 1/2012 đến tháng 12/2016. Bệnh nhân được hóa trị trước phác đồ paclitaxel và cisplatin đủ 3 đợt và đủ liều lượng thuốc sau đó hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều trung bình. Đồng nhất về chọn bệnh nhân nghiên cứu, phác đồ điều trị và cách đánh giá kết quả sau điều trị tại hai cơ sở nghiên cứu.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu**

- BN ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IV (M<sub>0</sub>) theo phân loại của Hiệp hội Chống Ung thư Quốc tế 2010. Chẩn đoán mô bệnh học là UT biểu mô vảy

- Các BN được điều trị lần đầu. Tuổi nhỏ hơn 70.

- BN đồng ý điều trị.

- Thể trạng chung còn tốt: Chỉ số toàn trạng từ 0-1 theo thang điểm ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

- Không có chống chỉ định hóa trị hoặc xạ trị như: chức năng tủy xương còn tốt, chức năng gan thận còn tốt. Các chỉ số huyết học, sinh hoá bình thường.

- BN không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian gần, không mắc bệnh UT khác.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân nghiên cứu**

- Hồ sơ lưu trữ không đầy đủ, thất lạc hồ sơ.

- Chẩn đoán mô bệnh học không phải UT biểu mô tế bào vảy.

- BN bỏ dở điều trị, điều trị không đủ liều (điều trị một hoặc hai đợt hoá chất, không hóa xạ trị tiếp theo, liều lượng thuốc không đạt 100%) không vì lý do chuyên môn

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu can thiệp lâm sàng, không có nhóm chứng

### 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu can thiệp được ước tính 1 tỷ lệ theo phần mềm tính cỡ mẫu của Tổ chức Y tế thế giới (Simple Size), như sau:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n: là số bệnh nhân tối thiểu cần có.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  (ứng với độ tin cậy 95%)

$d = 0,1$  (sai số tối thiểu cho phép)

$p = 0,89$ : tỷ lệ đáp ứng với hóa trị trước, tham khảo nghiên cứu của Cmelak AJ (2007) trên 44 BN được điều trị 3 chu kỳ hóa chất TC (paclitaxel và carboplatin) ở các ngày 1, 22 và 43 như phác đồ trong nghiên cứu của chúng tôi [108].

Thay số:

$$n = 1,96^2 \frac{0,89 \times (1-0,89)}{0,1^2}$$

Như vậy số BN cần tối thiểu cho nghiên cứu là 38 BN sử dụng HTTr phác đồ paclitaxel - cisplatin, sau đó tiếp tục HXTĐT. Thực tế chúng tôi chọn được 41 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu.

## 2.3. THUỐC HÓA CHẤT VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU

### 2.3.1. Phương tiện chẩn đoán

- + Khám lâm sàng: khám tổn thương u vùng hạ họng thanh quản và hạch cổ.
- ✓ Bộ khám tai mũi họng đánh giá sơ bộ tổn thương (đèn, đèn lưỡi, gương Hopkin).
- ✓ Máy nội soi tai mũi họng ống cứng, nội soi ống mềm, máy in ảnh.



Bộ nội soi ống mềm



Máy CLVT 64 dãy Optima CT660

### Hình 2.1. Hệ thống nội soi tai mũi họng và chẩn đoán hình ảnh

*(chụp tại khoa Nội soi và Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Ung bướu Hà Nội)*

- ✓ Bộ dụng cụ sinh thiết u, optic, kính hiển vi.
- + Cận lâm sàng:
  - ✓ Máy Siêu âm 2D, siêu âm Doppler màu, máy chụp Xquang ngực, Điện tim, máy xét nghiệm huyết học, sinh hóa, máy nội soi thực quản dạ dày.
  - ✓ Máy chụp cắt lớp vi tính đa dãy: 8 dãy, 64 dãy

### 2.3.2. Phương tiện điều trị

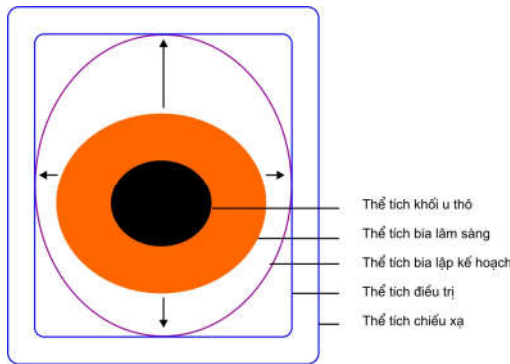
- Máy gia tốc SIEMENS phát chùm photon 2 mức năng lượng 6MeV và 15MeV; chùm điện tử Electron 6 mức năng lượng: 6, 9, 10, 12, 15 và 18 MeV cùng với cone các kích thước từ 5 x 5 cm đến 20 x 20 cm.



- Máy CLVT mô phỏng có nối mạng với phòng vật lý. Hệ thống tính liều Prowess Panther 4.50 (Mỹ) giúp tính toán chính xác sự phân bố liều lượng theo không gian ba chiều cho các thể tích điều trị một cách tốt nhất.

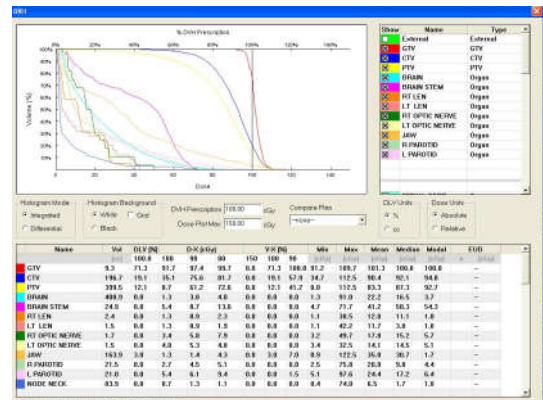


**Hình 2.2. Máy xạ trị gia tốc Siemens**  
(trích từ ảnh quảng cáo công ty Siemens)



**Hình 2.3. Các thể tích cần xạ trị theo ICRU 50**

(Practical Clinical Oncology, biên tập Louise Hanna Cambridge University Press 2008)



**Hình 2.4. Biểu đồ thể tích liều lượng (phần mềm Prowess 3D)**

(Chụp từ máy CLVT mô phỏng, khoa vật lý phóng xạ, bệnh viện K)

Hệ thống cố định đầu cổ gồm gối kê đầu, mặt nạ nhiệt, đệm gối và dây kéo tay để xuôi vai trong khi điều trị.

- Thuốc paclitaxel: Dung dịch tiêm truyền. Lọ 100mg, 30mg. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu có tên biệt dược là taxol. Xuất xứ: Hãng dược phẩm Bristol Myers Squibb – Pháp.

- Thuốc cisplatin: Lọ tiêm (1mg/1ml)\* 10ml, biệt dược là kupunistin được sản xuất bởi hãng Korea United Pharm.

## 2.4. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

BN có đủ các tiêu chuẩn sẽ được chọn vào nghiên cứu. Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu (xin xem phần phụ lục 1).

### 2.4.1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi, giới tính.

- Thói quen sinh hoạt: tiền sử uống rượu, hút thuốc.

+ Tiền sử hút thuốc (thuốc lá, thuốc lào):

- Hút thuốc là tình trạng của một người hút trên 100 điếu thuốc lá và đã hút kéo dài trên 28 ngày.

- Tính số bao năm theo công thức:

Số bao-năm= (Số bao hút / ngày)\* tổng thời gian hút tính theo năm

- Đối với thuốc lào: 1(g) tương đương 1 điếu thuốc lá = 0,05 bao.

- Số bao năm hút thuốc = Số bao năm hút thuốc lá + Số bao năm hút thuốc lào

+ Tiền sử uống rượu

- 1 đơn vị rượu bằng 10g nguyên chất (Theo tổ chức y tế thế giới WHO).

- Sử dụng rượu bia hợp lý là uống không quá 2 đơn vị rượu/ngày (tương đương 20g rượu) đối với nam giới và không quá 1 đơn vị rượu/ngày (tương đương 10g rượu) đối với nữ giới.

- Quy ước: 30ml Whisky tương đương 10g rượu

100ml rượu vang tương đương 10g rượu

200ml bia tương đương 10 g rượu.

- *Lý do vào viện*: khó thở, nuốt vướng nuốt đau, khàn tiếng, nổi hạch cổ...

- *Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện*.

- *Triệu chứng cơ năng*: Rối loạn nuốt (nuốt vướng, nuốt đau, nuốt khó) khàn tiếng, ho khạc máu, đau họng lan lên tai, khó thở, hôi miệng, nổi hạch.

- *Chỉ số toàn trạng (PS: performance status) theo thang điểm ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)*. Đây là hệ thống đơn giản và dễ ứng dụng vào thực tiễn lâm sàng, gồm các mức độ:

PS=0: Hoạt động bình thường, không có triệu chứng bệnh.

PS=1: Có triệu chứng bệnh nhưng hoạt động bình thường.

PS=2: Có triệu chứng bệnh, nằm nghỉ dưới 50% thời gian thức tỉnh.

PS=3: Có triệu chứng bệnh, nằm nghỉ trên 50% thời gian thức tỉnh, không nằm liệt giường.

PS=4: Nằm liệt giường 100% thời gian thức tỉnh.

- *Triệu chứng thực thể*:

Khám hạch cổ: Xác định vị trí hạch di căn theo nhóm, số lượng hạch, mật độ, độ di động.

- *Nội soi tai mũi họng*: soi ống cứng hoặc ống mềm quan sát tổn thương và sinh thiết u để xác định:

+ Vị trí và kích thước u: u ở xoang lê, thành họng sau hay vùng sau nhân; u ở thanh môn, thượng thanh môn hay hạ thanh môn.

+ Hình thái đại thể u: Thở sùi, thể loét, thể thâm nhiễm hay hỗn hợp, đánh giá mức độ lan rộng của khối u.

+ Sinh thiết u để chẩn đoán mô bệnh học.

- *Triệu chứng toàn thân*: Mức độ giảm cân (<5kg, 5-10 kg, >10kg), thời gian (< 1 tháng, 1-3 tháng, 3-6 tháng, > 6 tháng).

### 2.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

- *Chụp CLVT vùng cổ*: 100% BN được chụp CLVT đa dãy vùng cổ đánh giá tổn thương khối u nguyên phát và tình trạng di căn hạch.

+ Đánh giá tổn thương u: thể hiện là sự dày lên ở phần mềm, mất đối xứng hai bên, xác định vị trí, mức độ lan rộng, xâm lấn cấu trúc xung quanh như phần mềm, mạch máu, cấu trúc sụn, tuyến giáp, thực quản, khí quản...

+ Đánh giá di căn hạch trên CLVT là hạch có kích thước > 10mm, hạch dính, phá vỡ vỏ, hoại tử trung tâm [109].

- *Siêu âm vùng cổ*: đánh giá hệ thống hạch: vị trí, kích thước hạch (mm) và sự liên quan của hạch với các cấu trúc vùng cổ (mạch máu, thần kinh, tạng...), hạch mất cấu trúc xoang hạch.

- *Xét nghiệm huyết học*: số lượng hồng cầu, huyết sắc tố, số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, số lượng tiểu cầu.

- Sinh hoá máu: ure, creatinin, glucose, AST (aspartate aminotransferase), ALT (alanine aminotransferase), điện giải đồ.

- Chọc hút tế bào ở hạch cổ đánh giá tình trạng di căn hạch.

- Chẩn đoán mô bệnh học: để xác định tít mô bệnh học

- Đánh giá toàn thân: Chụp Xq-phổi, điện tâm đồ, siêu âm ổ bụng

- *Đánh giá di căn*.: soi phế quản, soi thực quản dạ dày phát hiện UT thứ hai. Chụp CLVT hoặc MRI và xạ hình xương toàn thân khi lâm sàng nghi ngờ có di căn xa.

### 2.4.3. Đánh giá giai đoạn TNM chính xác trước điều trị (AJCC-2010)

Giai đoạn III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	
Giai đoạn IVA	T4a	N0, N1, N2	M0
	T1, T2, T3	N2	
Giai đoạn IVB	T4b	N bất kì	M0
	T bất kì	N3	

## 2.5. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

Các BN được chẩn đoán là ung thư hạ họng thanh quản có đầy đủ các tiêu chuẩn trên được điều trị như sau:

### ***Hóa trị bổ trợ trước (neoadjuvant chemotherapy) phác đồ TC***

+ Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 1.

+ Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> da, ngày 1.

*(chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ)*

Sau 3 chu kỳ TC, BN được đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn.

### ***Hóa xạ trị đồng thời (concurrent chemoradiotherapy)***

Các BN được HXTĐT: cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> da hàng tuần của liệu trình.

Đồng thời với thời gian hóa trị liệu, BN được xạ trị bằng máy gia tốc.

#### **2.5.1. Quy trình truyền hóa chất 03 đợt bổ trợ trước**

- Chuẩn bị trước truyền hóa chất:

+ Cimetidin 300mg và diphenhidramin 50mg tiêm tĩnh mạch trước 30-60 phút

+ Glucose 5% 1000ml + natriclorua 0,9% 500ml

+ Kalioclorua 20mmol truyền tĩnh mạch 100 giọt/ phút.

+ Sau 01 giờ: manitol 20% 100ml truyền tĩnh mạch 100 giọt/ phút

- Truyền hóa chất:

+ Paclitaxel pha trong 400ml glucose 5% truyền tĩnh mạch trong 02 giờ

+ Cisplatin pha trong 300ml natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong

01 giờ, đồng thời qua đường truyền thứ 2.

+ Truyền tĩnh mạch 1000ml dịch đẳng trương (natriclorua 0,9% hoặc glucose 5% hoặc ginger lactat) sau truyền cisplatin

- Các thuốc phụ trợ: dexamethasone 8mg và osetron 8mg tiêm tĩnh mạch trước và sau truyền, dimedrol 10mg, tiêm bắp trước và sau truyền.

- Sau khi truyền thuốc vẫn phải duy trì truyền đủ dịch và các dịch giải độc để tránh tổn thương thận.

- Trước mỗi đợt hoá trị, BN được đánh giá lại về lâm sàng và cận lâm sàng gồm: thể trạng chung, tình trạng bệnh, các tác dụng không mong muốn của hoá trị. Nếu các tác dụng không mong muốn vượt quá giới hạn cho phép, điều trị hoá chất sẽ được hoãn lại 1-2 tuần để cơ thể BN có thêm thời gian hồi phục.

- Các biện pháp hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng không mong muốn, tăng cường khả năng chịu đựng liệu trình điều trị được áp dụng như: các thuốc chống nôn, chống tiêu chảy hoặc táo bón, kháng sinh dự phòng, các yếu tố kích thích tạo hồng cầu và dòng bạch cầu hạt đường uống hoặc tiêm (erythropoietin, G-CSF, GM-CSF), máu toàn phần và các sản phẩm từ máu.

### **2.5.2. Quy trình hóa xạ trị đồng thời với máy gia tốc**

- Liều lượng: cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>, Truyền TM ngày 1 hàng tuần. Cách thức truyền:

+ Trước truyền cisplatin: glucose 5% 1000ml + natriclorua 0,9% 500ml

+ Kaliclorua 20mmol truyền TM 100 giọt/ phút.

+ Sau 01 giờ: manitol 20% 100ml truyền TM 100 giọt/ phút

+ Cisplatin pha trong 300ml natriclorua 0,9% truyền TM trong 01 giờ, đồng thời qua đường truyền thứ 2.

+ Truyền tĩnh mạch 1000ml dịch đẳng trương (natriclorua 0,9% hoặc glucose 5% hoặc ringer lactat) sau truyền cisplatin

+ Các thuốc phụ trợ: dexamethasone 8mg, dimedrol 10mg và osetron 8mg tiêm tĩnh mạch trước và sau truyền.

- Trong ngày truyền cisplatin, xạ trị tiến hành sau khi truyền trong vòng 2 đến 6 giờ.

- Các BN trong nhóm nghiên cứu được tiến hành xạ trị bằng máy gia tốc.

- Các bước tiến hành lập kế hoạch xạ trị:

+ Tư thế và cố định BN được thực hiện từ lúc bắt đầu mô phỏng đến hết quá trình điều trị.

+ Chụp mô phỏng: với máy CLVT mô phỏng, đánh dấu trường chiếu.

+ Lập kế hoạch xạ trị:

Xạ trị cho u và hạch nguyên phát bằng các trường chiếu bên cô đối xứng, xạ dự phòng hệ hạch cổ thấp bằng trường chiếu thẳng cô thấp lấy độ sâu 3cm. Việc tính toán liều lượng xạ trị được tiến hành theo 3 đợt.

**Đợt I:** liều xạ là 40Gy, phân liều 2Gy/ngày, 5buổi/tuần

**Đợt II:** nâng liều photon 20Gy cho phần u nguyên phát và hạch ở phía trước; còn phần hạch trước cột sống ra phía sau (hạch cổ sau) được nâng liều bằng chùm Electron

**Đợt III:** thu nhỏ trường chiếu tập trung vào u nguyên phát với các khoảng cách với rìa u ban đầu 1 cm bằng chùm photon.

Săn sóc dự phòng hiệu ứng phụ của điều trị bằng các thuốc tăng tái tạo niêm mạc, corticoid tại chỗ (xông họng,miệng), thuốc làm dịu da. Kháng sinh dự phòng viêm và chống nấm phát sinh trong quá trình điều trị. Nuôi dưỡng qua xông mũi dạ dày hoặc mở thông dạ dày ra da khi có chỉ định hỗ trợ về dinh dưỡng. Hướng dẫn vệ sinh răng miệng....

+ Tùy sống được bảo vệ với các trường chiếu bên nếu không có sự hiện diện hạch bạch huyết.

+ Liều lượng xạ trị: 2 Gy/lần xạ trị/vị trí cần chiếu xạ x 5 lần/tuần.

Tổng liều đạt 70 Gy vào u và hạch đã di căn. Dự phòng hạch toàn cổ đạt 50 Gy.

❖ **Tiêu chuẩn dừng điều trị:**

➤ Tiêu chuẩn dừng xạ trị:

- Chỉ số toàn trạng PS 3-4

- Tác dụng không mong muốn độ 4: trên hệ tạo huyết, viêm niêm mạc, viêm da do tia

- Tác dụng không mong muốn độ 3,4: Tác dụng không mong muốn khác ngoài hệ tạo huyết, trừ viêm niêm mạc, viêm da.

- Xạ trị sẽ tiếp tục khi các tác dụng không mong muốn hồi phục về độ 2.

➤ Tiêu chuẩn dừng hóa trị:

- Chỉ số toàn trạng PS 3-4

- Sốt  $>38^{\circ}\text{C}$

- Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết  $\geq$  độ 2:  $\text{BC} < 3000/\text{mm}^3$  hoặc  $\text{TC} < 75000/\text{mm}^3$

- Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết:  $\geq$  độ 3

- Creatinin huyết thanh  $>1,5\text{mg/dl}$ .

- Hóa chất truyền tiếp tục khi các tác dụng không mong muốn về độ 1.

❖ **Xử trí tác dụng không mong muốn:**

- Dị ứng thuốc: sử lý theo phác đồ chống sốc của Bộ y tế. Ngưng truyền thuốc, hỗ trợ hô hấp tuần hoàn, sử dụng Adrenalin chống sốc.

- Thiếu máu: mức độ nặng điều trị bằng truyền hồng cầu lắng, nhẹ hơn có thể dùng thuốc kích thích tăng trưởng hồng cầu (epoetin alfa, beta, darbepoetin alfa), sulfate sắt uống. Cần duy trì Hb của bệnh nhân ở mức 10 - 12g/dl.

- Sốt hạ bạch cầu hạt: cần nhập viện, sử dụng kháng sinh mạnh, phổ rộng truyền TM như nhóm carbapenem (imipenem, meropenem), piperacillin-tazobactam, cefepime. Ngoài ra, cần dùng thuốc kích thích tăng trưởng bạch cầu (filgrastim).

- Buồn nôn và nôn: cần phòng ngừa trước khi xảy ra nôn vì khi đã nôn rồi thì khó kiểm soát triệu chứng. Các thuốc chống nôn: nhóm setron (ondansetron, granisetron, palonosetron), corticosteroid (dexamethasone)...

- Viêm niêm mạc miệng: điều trị giảm đau, giữ vệ sinh răng miệng, không để khô miệng, sử dụng thuốc kháng nấm (mycostatin, fluconazole), thuốc chống virút Herpes...

- Tiêu chảy: bù nước điện giải, sử dụng thuốc loperamid và bổ xung vi khuẩn có ích như lactacil plus cho đường ruột.



- Tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại biên: Cảm giác từ nhẹ đến nặng gồm tê, bị châm chích, tê mất cảm giác hoàn toàn ở các đầu chi. Điều trị Vitamin 3B cùng với các thuốc giảm đau thần kinh như Neurontine.

- Tác dụng không mong muốn trên tim: biến cố tim mạch, tùy mức độ mà cân nhắc việc giảm liều, tạm ngưng hoặc ngưng hẳn các thuốc trên.

- Tác dụng không mong muốn trên gan thận: bù đủ dịch muối đẳng trương tránh độc đến chức năng thận, dùng các thuốc bổ gan như boganic...

### **2.5.3. Đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng không mong muốn**

Tất cả BN được khám lâm sàng, làm xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá quá trình điều trị sau 3 đợt HTTr và sau khi kết thúc HXTĐT: đánh giá toàn trạng, việc chấp hành lịch trình điều trị, mức độ đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của điều trị.

#### **- Đánh giá thay đổi toàn trạng:**

+ Thời điểm đánh giá: Sau khi kết thúc 2 đợt, 3 đợt HTTr và HXTĐT.

+ Phương pháp đánh giá: Hỏi BN và người nhà, quan sát BN khi thăm khám và ghi nhận theo hồ sơ bệnh án.

+ Các mức độ: Đánh giá sự thay đổi chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) sau điều trị so với trước điều trị.

#### **- Nghiên cứu chấp hành lịch trình điều trị:**

Thời điểm đánh giá: suốt quá trình điều trị. Phương pháp đánh giá: Ghi nhận theo hồ sơ bệnh án và hồ sơ xạ trị:

- Số chu kì hóa chất được truyền. Thời gian giữa các chu kỳ.

- Thời gian xạ trị tính theo ngày.

- Quy ước: Để đạt tổng liều 70Gy sử dụng phân liều 2Gy/ngày, 5 buổi/tuần, trong 7 tuần xạ trị (50 ngày) cộng với thời gian gián đoạn cho phép mà không làm ảnh hưởng kết quả điều trị lấy mốc là 60 ngày.

**- Đánh giá đáp ứng chủ quan:**

+ Thời điểm đánh giá: đánh giá đáp ứng sau khi kết thúc 02 chu kì, 03 chu kì HTTr và khi kết thúc điều trị hóa xạ đồng thời.

+ Phương pháp đánh giá: hỏi BN và người nhà, quan sát BN khi thăm khám và ghi nhận theo hồ sơ bệnh án.

+ *Các mức độ đáp ứng:*

Các triệu chứng gồm có: đau họng lan lên tai, nuốt vướng, nuốt đau, khàn tiếng, mắt tiếng, ho khạc máu, khó thở. Mức độ đáp ứng được chia thành:

- *Đáp ứng hoàn toàn:* Các triệu chứng biến mất hoàn toàn

- *Đáp ứng một phần:* Khi có ít nhất một triệu chứng biến mất hoặc giảm nhẹ, không xuất hiện triệu chứng mới.

- *Bệnh giữ nguyên:* Các triệu chứng không thay đổi về số lượng và mức độ.

- *Bệnh tiến triển:* Xuất hiện triệu chứng mới hoặc có trên một triệu chứng nặng hơn.

**- Đánh giá đáp ứng khách quan**

Bao gồm: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u và hạch, xác định các tỉ lệ đáp ứng và phân tích mối liên quan giữa đáp ứng với một số yếu tố (vị trí u, mô bệnh học, di căn hạch, giai đoạn u nguyên phát, giai đoạn bệnh, toàn trạng, số ngày xạ trị, số chu kì hóa chất).

+ Thời điểm đánh giá: sau 03 đợt HTTr, sau tia xạ 40Gy, sau khi kết thúc 1 tháng sau tia xạ (70 Gy) hoặc khi có diễn biến bất thường về lâm sàng.

+ Phương tiện đánh giá: Khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh

- Chụp CLVT hoặc MRI vùng cổ trước điều trị để chẩn đoán (được tiến hành trước sinh thiết hoặc sau sinh thiết 48 giờ để đạt độ chính xác); chụp khi lập kế hoạch xạ gia tốc. Chụp sau điều trị tia xạ 40Gy và sau khi kết thúc 1 tháng điều trị 70Gy.

- Nội soi tai mũi họng: tiến hành trước, trong, sau điều trị để đánh giá tổn thương u.

- Mô bệnh học: sinh thiết u, sinh thiết hạch để chẩn đoán bệnh khi nghi ngờ bệnh xuất hiện tổn thương mới.

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST của tác giả Therasse năm 2000 qua khám lâm sàng, nội soi, CLVT hoặc MRI trước, trong và sau liệu trình điều trị [99]:

**Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng theo RECIST**

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

*Đáp ứng toàn bộ = Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần.*

**+ Một vài quy ước:**

- Tổn thương đo được: Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất  $\geq 20\text{mm}$  theo các phương pháp thông thường hoặc  $\geq 10\text{mm}$  bằng chụp CLVT.

- Tổn thương không đo được: Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên bao gồm các tổn thương nhỏ đường kính lớn nhất < 20mm theo các phương pháp thông thường hoặc <10mm bằng chụp CLVT.

- Tổn thương đích: Là tất cả các tổn thương đo được với tối đa 5 tổn thương mỗi cơ quan và tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương đại diện. Trong trường hợp có nhiều hơn 1 tổn thương đích, đánh giá đáp ứng sẽ dựa trên tổng đường kính lớn nhất các tổn thương. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.

- Tổn thương không phải đích: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong quá trình theo dõi.

**- Đánh giá tác dụng không mong muốn của điều trị:**

- Tác dụng không mong muốn hóa trị:

+ Thời điểm đánh giá: Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu được thực hiện trước từng tuần truyền cisplatin hoặc khi có triệu chứng lâm sàng bất thường và sau khi kết thúc điều trị. Trong quá trình điều trị, ghi nhận tác dụng không mong muốn nặng nhất, cách khắc phục và sự gián đoạn điều trị.

+ Các mức độ:

✓ Trên huyết học: đánh giá các chỉ số: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, bạch cầu đa nhân (Phụ lục 3- Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc chống UT lên huyết học theo tiêu chuẩn của WHO).

Ngoài huyết học: đánh giá các chỉ số: ure, creatinin, ALT (Aspartate Amino Transferase) và AST (Alanin Amino Transferase), tình trạng nôn, buồn nôn, tiêu chảy, rụng tóc, sốc phản vệ... (Phụ lục 3- Đánh giá tác dụng không mong muốn thuốc chống UT ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn WHO).

- Tác dụng không mong muốn cấp xạ trị: Đánh giá ảnh hưởng cấp tính tại chỗ của xạ trị trên BN: dựa vào khám và ghi nhận các phản ứng mà BN có trong quá trình điều trị (Phụ lục 2-Đánh giá độ ảnh hưởng cấp của xạ trị theo tiêu chuẩn CTCEA 3.0 của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ).

#### **2.5.4. Đánh giá sống thêm**

**- Đánh giá chất lượng cuộc sống**

Công thức tính điểm chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ - H&N35 được tính như sau: thời điểm đánh giá khi kết thúc quá trình điều trị bệnh nhân khám lại sau 1 tháng [110].

+ Tính điểm Rawscore:  $RawScore = RS = (q_1 + q_2 + \dots + q_n) / n$

+ Điểm chức năng được tính theo công thức:  $S = \left\{ 1 - \frac{RS-1}{range} \right\} \cdot 100$

+ Điểm dấu hiệu được tính theo công thức:  $S = \{(RS - 1)/range\} \cdot 100$

+ Điểm tình trạng sức khỏe QoL:  $S = \{(RS - 1)/range\} \cdot 100$

- Tất cả BN đều được theo dõi tối thiểu 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

- Theo dõi các tác dụng không mong muốn cấp tính: vào các tuần 3, 6, 9, 12 của liệu trình điều trị bằng khám lâm sàng, các xét nghiệm sau từng đợt điều trị theo các tiêu chuẩn chẩn đoán của Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) phiên bản 3.0 của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ.

- Phân tích thời gian ST toàn bộ theo phương pháp ước lượng thời gian sống thêm theo sự kiện của Kaplan – Meier:

+ Thời gian ST: Là khoảng thời gian từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu và thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu.

+ Tình trạng người bệnh: Sống hay chết.

+ Sự kiện nghiên cứu là sự kiện chết đối với các tính toán ST toàn bộ.

+ Thời gian ST toàn bộ được tính từ khi bắt đầu điều trị tới lúc tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng.

+ Thời gian ST không bệnh được tính từ khi bắt đầu điều trị tới thời điểm bệnh tái phát hoặc chết trước khi tái phát hoặc đến khi có thông tin cuối nếu chưa tái phát.

Sử dụng phương pháp Kaplan - Meier để ước tính thời gian ST, dựa trên các dữ kiện cơ bản như: Thời gian ST; tình trạng người bệnh (sống hay chết). Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát (theo dõi) chưa hoàn tất. Xác suất ST tích lũy được tính toán dựa trên tích xác suất các sự kiện thành phần mỗi khi xuất hiện sự kiện nghiên cứu.

- Theo dõi sống thêm và chất lượng cuộc sống: bằng cách gửi thư tới BN hoặc người thân, tới Trạm y tế; điện thoại phỏng vấn... để lấy thông tin sống hay chết của người bệnh cũng như các thông tin ở bản câu hỏi điền sẵn theo hai bộ câu hỏi của Tổ chức nghiên cứu và điều trị UT châu Âu.

## 2.6. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

### 2.6.1. Phương pháp thu thập số liệu

- BN nghiên cứu sẽ được khám, chẩn đoán, điều trị theo phác đồ. Theo dõi đánh giá đáp ứng, ghi nhận tác dụng không mong muốn theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục).

- Theo dõi phân tích ST theo Kaplan-Meier.

- Ghi nhận một số chỉ số về chất lượng cuộc sống theo bảng câu hỏi tự điền QLQ-H&N35 (*Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module 35*) (phụ lục). Sau khi hoàn tất câu hỏi, chúng tôi kiểm tra độ tin cậy qua khám lâm sàng và phỏng vấn trực tiếp. Phân tích câu hỏi theo hướng dẫn EORTC.

### 2.6.2. Sai số và biện pháp không chế

- BN bỏ dở điều trị không phải lý do chuyên môn: Động viên BN và người nhà yên tâm, tin tưởng về phương pháp điều trị. Ngoài ra, động viên khích lệ người thân tăng cường dinh dưỡng cho người bệnh.

- Hồ sơ lưu trữ không đầy đủ hoặc thất lạc: Tất cả các BN nghiên cứu đều được theo dõi sát bằng bệnh án mẫu và trên máy tính.

### 2.6.3. Xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được xử lý bằng các thuật toán thống kê y học theo chương trình phần mềm STATA 12.0. Các phép so sánh có  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê. Với các trường hợp cỡ mẫu phân tích nhỏ (dưới 20), dùng test chính xác Fisher để kiểm định giá trị  $p$  có ý nghĩa.

- Sử dụng hồi quy đa biến logistic để đánh giá mức độ ảnh hưởng các yếu tố đến đáp ứng khối u và đáp ứng cơ năng.

- Sử dụng kiểm định Log-rank để xác định các yếu tố nguy cơ tử vong.- Sử dụng hồi quy Cox (HR) để đo lường nguy cơ tử vong theo thời gian giữa các đặc điểm của BN. (Các chỉ số odds ratio OR, hazard ratio HR đo lường mức độ tương quan (magnitude of association) giữa một yếu tố nguy cơ (risk factor) và nguy cơ mắc bệnh (risk of disease) Khoảng tin cậy 95%CI confidence interval.)

- Sử dụng phương pháp Kaplan - Meier để ước tính thời gian ST, dựa trên các dữ kiện cơ bản như: Thời gian ST; tình trạng người bệnh (sống hay chết). Đây là phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát (theo dõi) chưa hoàn tất.

Mô tả các yếu tố tiên lượng bằng các thuật toán phân tích đơn biến và phân tích đa biến dựa trên toán hồi quy logistic Cox của phần mềm STATA.

Phân tích chất lượng cuộc sống qua bộ câu hỏi theo hướng dẫn của QLQ H&N35, so sánh giá trị trung bình bằng test-T mẫu không phụ thuộc.

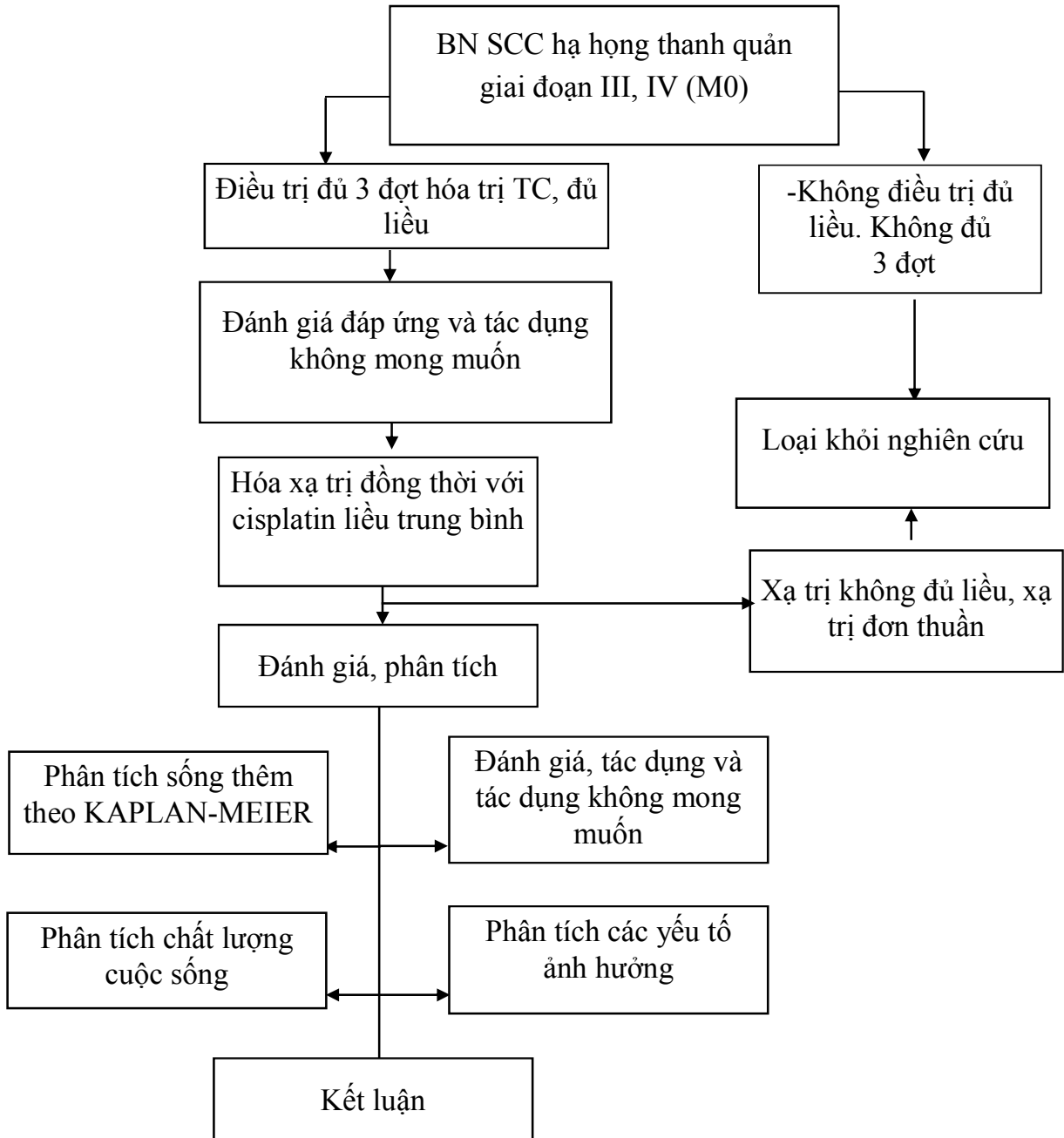
## **2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

- Phác đồ TC hỗ trợ trước sau đó hóa xạ đồng thời bằng cisplatin liều trung bình đã được nhiều thử nghiệm giai đoạn III nghiên cứu và tổng kết cho thấy kết quả tốt hơn các phương thức khác.

- Nguy cơ lớn nhất có thể gặp phải khi tham gia nghiên cứu này là các Tác dụng không mong muốn cấp tính khi truyền hóa chất cũng như các tác dụng không mong muốn của xạ trị. Để đảm bảo tính an toàn những BN cần theo dõi sát, kịp thời giải quyết các vấn đề nảy sinh trong quá trình điều trị.

- Lợi ích mà nghiên cứu mang lại: áp dụng HTTr sau đó HXTĐT trong UT HHTQ giai đoạn muộn với mong muốn giảm được giai đoạn. Do đó tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cũng như kéo dài thời gian ST. Nâng cao chất lượng sống đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn III.

- Nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác. Những BN hội đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích chi tiết và chỉ khi họ đồng ý tham gia mới được áp dụng liệu trình điều trị. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật của người bệnh được mã hoá và bảo mật kỹ càng.



**Hình 2.5. Sơ đồ nghiên cứu**



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 1/2012 đến 12/2016, tại bệnh viện K và bệnh viện Ung bướu Hà Nội chúng tôi điều trị cho 41 bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III,IV(Mo) đạt tiêu chuẩn nghiên cứu, kết quả như sau:

#### 3.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III, IV (Mo)

##### 3.1.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1. Độ tuổi bệnh nhân**

Nhóm tuổi	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
≤50 tuổi	14	34,2
51-60 tuổi	21	51,2
>60 tuổi	6	14,6
<b>Tổng</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

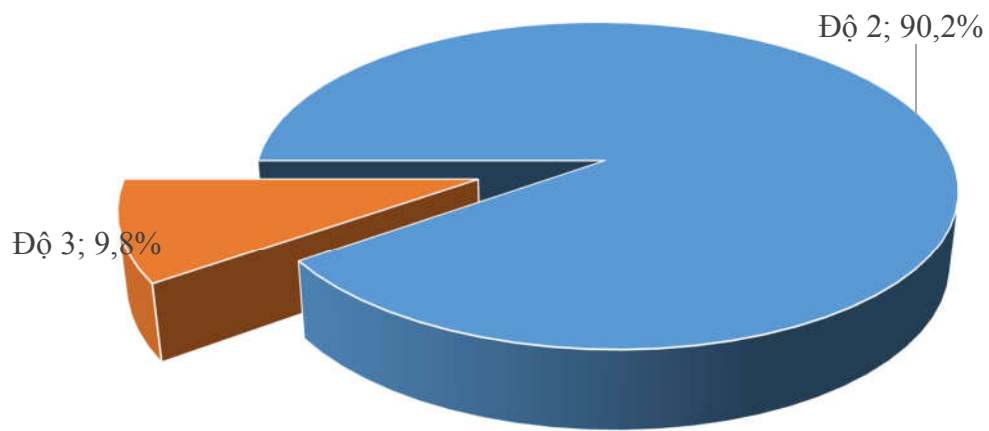
Có 51,2% số bệnh nhân nằm trong khoảng từ 50-60 tuổi ,trên 60 tuổi chiếm 14,6%. Tuổi trung bình là  $53,2 \pm 7,3$  tuổi.

**Bảng 3.2. Thói quen uống rượu, hút thuốc**

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Hút thuốc	Có	30	73,2
	Không	11	26,8
Cả uống rượu, hút thuốc	Có	27	65,8
	Không	14	34,2
<b>Tổng</b>		<b>41</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

Qua tìm hiểu thói quen có hại là uống rượu và hút thuốc, chúng tôi thấy có bệnh nhân nghiện hút thuốc, có người nghiện rượu. Bệnh nhân có tiền sử vừa hút thuốc và uống rượu là 65,8%.



**Biểu đồ 3.1. Phân loại mô bệnh học**

*Nhận xét:* Đa số xét nghiệm mô bệnh học là SCC độ II với 90,2%.

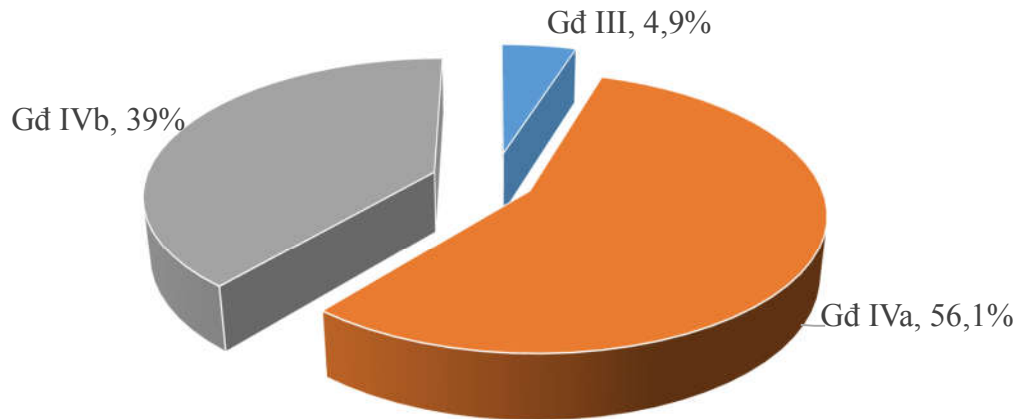
**Bảng 3.3. Đánh giá giai đoạn theo khối u (T) và hạch vùng (N)**

Giai đoạn hạch (N)		Giai đoạn khối u (T)				TỔNG	
		T2	T3	T4a	T4b	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
N1		0	2	5	2	9	22,0
N2		2	2	13	4	21	51,2
N3		0	1	4	6	11	26,8
Tổng	Số BN (n)	2	5	22	12	41	
	Tỷ lệ (%)	4,8	12,2	53,7	29,3		100

*Nhận xét:*

- Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T4 chiếm tỷ lệ cao nhất với 83%, trong đó T4a với 53,7% và T4b là 29,3%.

- Giai đoạn N2 chiếm 51,2%. N3 khi hạch lớn hơn 6cm/ xâm lấn mạch máu chiếm 26,8%.



**Biểu đồ 3.2. Phân bố theo giai đoạn bệnh**

*Nhận xét:*

- Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều ở giai đoạn III và IV(Mo).
- Chủ yếu giai đoạn IV với 95,1% (giai đoạn IVa là 56,1%(23BN), IVb là 39,0%(16BN)), giai đoạn III chỉ chiếm 4,9% (2 BN).

### **3.1.2. Hiệu quả của hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời**

Chúng tôi đánh giá đáp ứng qua 2 giai đoạn: bước đầu đánh giá đáp ứng sau hóa trị trước (gọi tắt là sau HTTr) và đánh giá tổng thể khi kết thúc điều trị tức là sau khi hóa trị trước bệnh nhân sẽ được hóa xạ trị đồng thời (gọi tắt là sau HXTĐT).

*\*Chấp hành quá trình điều trị*

**Bảng 3.4. Mở khí quản, phẫu thuật mở thông dạ dày**

<b>Chỉ định</b>	<b>Số BN (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Mở khí quản	4	9,8
Mở thông dạ dày	3	7,3
Không đồng ý mở thông dạ dày	3	7,3
Không có chỉ định	31	75,6
<b>Tổng</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

- Có 4 BN phẫu thuật mở khí quản (9,8%) chủ động khi bệnh nhân có thể khó thở tăng lên khi hóa xạ và 3 BN phẫu thuật mở thông dạ dày chủ động chiếm (7,3%) khi bệnh nhân không ăn được để chủ động nuôi dưỡng. Không có bệnh nhân nào chảy máu khối u. 3 bệnh nhân không đồng ý mở thông dạ dày ảnh hưởng đến nuôi dưỡng vì thể trạng ngày càng kém dẫn đến ảnh hưởng quá trình điều trị.

**Bảng 3.5. Chấp hành liệu trình điều trị**

Tuân thủ điều trị		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuân thủ HTTr	Đúng đợt	35	85,4
	Kéo dài	6	14,6
Tuân thủ HXTĐT	Đúng ngày	30	73,2
	Kéo dài	11	26,8

*Nhận xét:*

Có 85,4% BN thực hiện đúng đợt HTTr, có 6 BN toàn trạng kém PS = 3 phải nâng cao thể trạng nên kéo dài thời gian điều trị.

Có 73,2% tuân thủ đúng liệu trình HXTĐT, có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3 và 7 BN có PS=3 toàn trạng kém vì vậy có 11BN kéo dài thời gian điều trị.

Mặc dù có BN kéo dài thời gian điều trị do toàn trạng kém phải nâng cao thể trạng nhưng tất cả các BN khi kết thúc đều điều trị đầy đủ phác đồ. Chúng tôi sẽ phân tích yếu tố ảnh hưởng tuân thủ điều trị lên kết quả ở những bảng sau.

\* Thay đổi thể trạng, đáp ứng chủ quan qua quá trình điều trị

**Bảng 3.6. Thay đổi thể trạng qua quá trình điều trị**

Thể trạng	Trước ĐT(1)		Sau HTTr (2)		Sau HXTĐT (3)		p(1,2)	p(1,3)
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)		
PS=0	30	73,2	6	14,6	5	12,2	<0,001	<0,001
PS=1	11	26,8	19	46,4	10	24,4	0,162	0,655
PS=2	0	0	10	24,4	19	46,4	-	-
PS=3	0	0	6	14,6	7	17,0	-	-
<b>TỔNG</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>		

Nhận xét:

Sau HTTr và HXTĐT thể trạng người bệnh có xu hướng kém đi bởi vì giá trị PS=0 bị giảm rõ rệt so với trước khi điều trị ( $p < 0.001$ ), trong khi đó PS=2 và PS=3 lại tăng lên. Chúng tôi phải nâng cao thể trạng cho những bệnh nhân PS=2,3 tốt lên mới tiếp tục quá trình điều trị làm thời gian điều trị kéo dài. Phân tích thể trạng với đáp ứng và nguy cơ tử vong ở những bảng sau.

**Bảng 3.7. Mức độ đáp ứng chủ quan qua quá trình điều trị**

Mức độ đáp ứng chủ quan	Sau HTTr		Sau HXTĐT		P
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	
Hoàn toàn	15	36,6	12	29,3	0,4807
Một phần	26	63,4	15	36,6	0,0152
Không thay đổi	0	0	14	34,1	-
Tiến triển	0	0	0	0	-
<b>Tổng</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>100</b>	<b>-</b>

Nhận xét:

- Qua thăm hỏi người bệnh sau HTTr cho thấy, hầu hết các triệu chứng cơ năng giảm hoặc hết (đáp ứng hoàn toàn là 36,6%, đáp ứng một phần là 63,4%). Người bệnh cảm thấy dễ chịu khi giảm hoặc hết các triệu chứng.

Tuy nhiên, sau HXTĐT: dường như bệnh tiến triển hoặc do tích lũy tác dụng không mong muốn nên đáp ứng hoàn toàn giảm còn là 29,3% và đáp ứng 1 phần là 36,6%. Đáp ứng chủ quan không thay đổi chiếm tới 34,2%.

**Bảng 3.8. Thay đổi điểm chất lượng cuộc sống sau điều trị**

Vấn đề gặp phải	Trước điều trị (1)	Sau HTTr (2)	Sau HXTĐT (3)	p (1,2)	p(3,4)
	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD		
Cảm giác đau	11,6 ± 10,5	5,7 ± 7,1	6,5 ± 8,0	<0,001	<0,001
Nuốt khó	65,2 ± 17,8	25,8 ± 23,6	32,3 ± 32,0	<0,001	<0,001
Giác quan	0,8 ± 3,6	19,5 ± 11,7	24,0 ± 20,4	<0,001	<0,001
Nói	67,8 ± 25,7	33,6 ± 29,8	36,0 ± 34,1	<0,001	<0,001
Giao tiếp	24,1 ± 16,5	16,3 ± 17,7	20,0 ± 21,6	<0,001	<0,001
Giảm tình dục	71,5 ± 14,1	94,3 ± 11,6	94,7 ± 10,8	<0,001	<0,001
Khô miệng	0	8,9 ± 16,7	14,6 ± 27,9	-	-
Nước bọt nhày dính	2,4 ± 8,8	7,3 ± 15,8	13,8 ± 27,9	0,0124	0,0046
Ho	67,5 ± 25,3	28,5 ± 27,5	31,7 ± 34,1	<0,001	<0,001
Mệt mỏi	41,5 ± 19,4	49,6 ± 21,2	55,3 ± 26,5	<0,001	<0,001

*Nhận xét:*

Chất lượng cuộc sống được đánh giá theo EORTC QLQ - H&N35 thay đổi tốt hơn bao gồm: cảm giác đau, nuốt, giác quan (khứu giác và vị giác), vấn đề nói, vấn đề giao tiếp, ho, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Trong khi các biểu hiện giảm tình dục, khô miệng, nước bọt nhày dính và ho lại tăng lên (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ )).

**\*Đáp ứng khách quan hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hóa xạ trị đồng thời**

**Bảng 3.9. Thay đổi đường kính tổn thương trên CLVT qua quá trình điều trị**

<b>Thời điểm</b>	<b>Mean ± SD (mm)</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
Trước điều trị	32,8 ± 15,8	12	100
Sau HTTr	20,0 ± 14,1*	0	70
Sau HXTĐT	17,8 ± 17,4*	0	66

\* Sai khác có ý nghĩa thống kê giữa trước và sau khi điều trị HTTr hoặc sau HXTĐT ( $p < 0.001$ )

*Nhận xét:*

Qua chẩn đoán hình ảnh đo khối tổn thương có đường kính lớn nhất là 100mm, nhỏ nhất là 12mm. Đây là chỉ số khác quan đánh giá đáp ứng sau điều trị. Kích thước trung bình của khối tổn thương là 32,8±15,8 mm. Kích thước tổn thương theo chụp cắt lớp vi tính sau HTTr phác đồ TC và khi kết thúc điều trị đã giảm rõ rệt, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.10. Đáp ứng khách quan qua quá trình điều trị**

<b>Sau HTTr</b>	<b>Sau HXTĐT</b>				<b>Số BN (%)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
	<b>Hoàn toàn</b>	<b>Một phần</b>	<b>Không thay đổi</b>	<b>Tiến triển</b>		
<b>Hoàn toàn</b>	1	0	0	0	1	2,4
<b>Một phần</b>	3	21	7	0	31	75,6
<b>Không thay đổi</b>	0	0	0	9	9	22
<b>Tiến triển</b>	0	0	0	0	0	0
<b>Số BN (n)</b>	4	21	7	9	41	
<b>Tỷ lệ (%)</b>	9,8	51,2	16,1	21,9		100

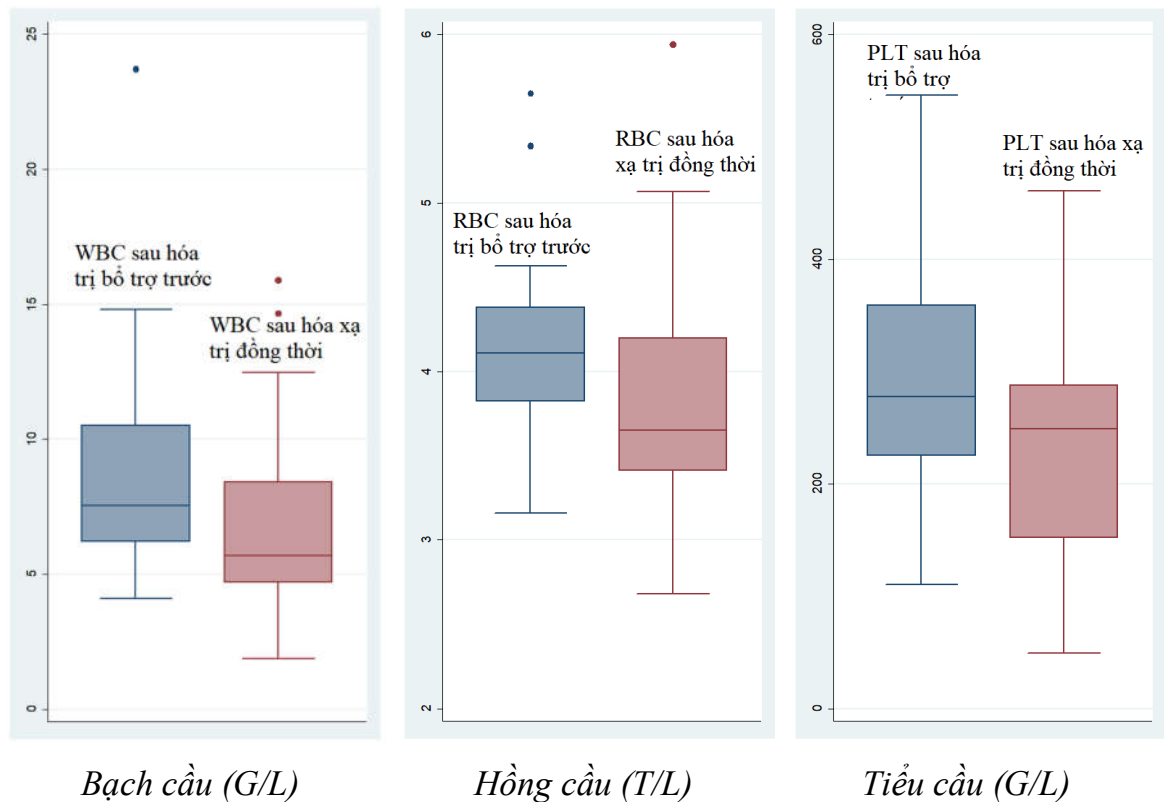
*Nhận xét:*

Mặc dù đáp ứng về mặt chủ quan sau hóa trị trước là 100%. Tuy nhiên khi đánh giá đáp ứng khách quan sau HTTr: đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất với 75,6% (31/41BN), trong khi đó đáp ứng hoàn toàn chỉ chiếm 2,4%. Đáp ứng toàn bộ là 78,0%. 1 BN đáp ứng hoàn toàn có thể phẫu thuật triệt căn nhưng BN từ chối.

Sau HXTĐT tức là khi kết thúc cả liệu trình điều trị: đáp ứng hoàn toàn tăng lên 9,8% (4/41BN), đáp ứng một phần giảm còn 51,2%, tiến triển là 21,9%. Do một số đáp ứng một phần bệnh tiến triển nên đáp ứng toàn bộ 61,0%

### 3.1.3. Tác dụng không mong muốn của hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời

*\* Tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết*

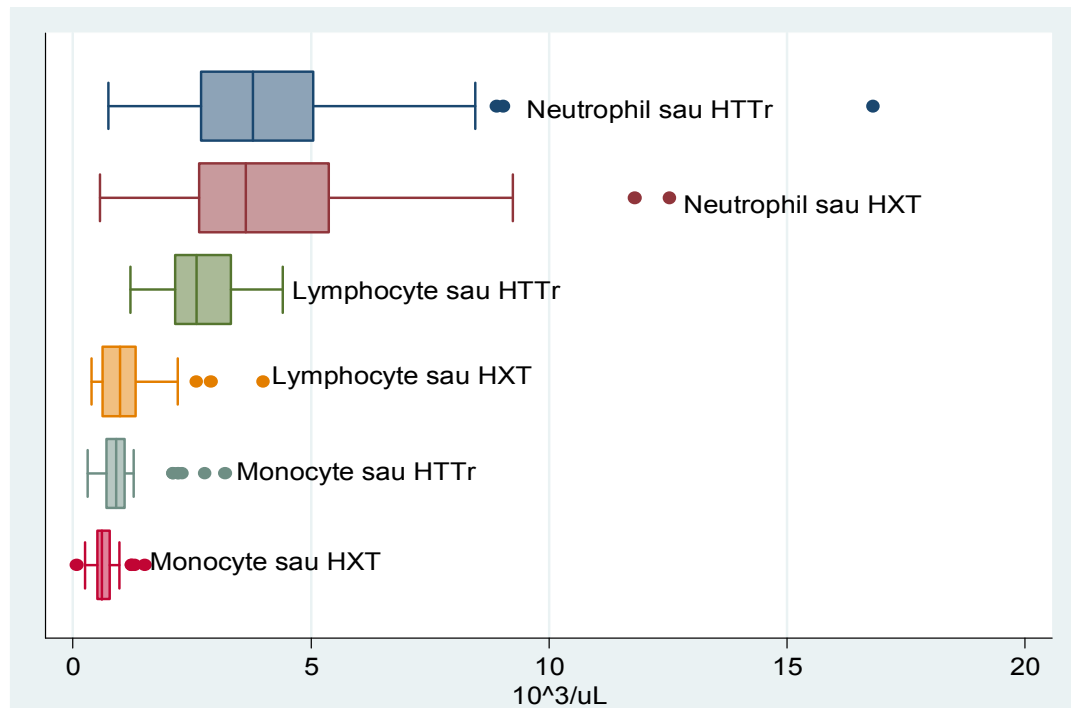


**Biểu đồ 3.3. Giảm tế bào máu sau quá trình điều trị**



*Nhận xét:*

Nhìn chung bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu đều giảm sau hóa trị trước và sau hóa xạ trị. Số lượng bạch cầu: sau HTTr là  $8,7 \pm 3,7$  g/l, sau HXTĐT lượng bạch cầu là  $6,7 \pm 3,3$  g/l. Số lượng hồng cầu: sau HTTr là  $4,1 \pm 0,5$ , sau điều trị HXTĐT đồng thời là  $3,8 \pm 0,7$ . Số lượng tiểu cầu: sau HTTr là  $287,7 \pm 97,4$ g/l, lượng tiểu cầu sau HXTĐT đồng thời là  $245,2 \pm 103,4$ .



**Biểu đồ 3.4. Giảm bạch cầu sau quá trình điều trị**

*Nhận xét:*

Tác dụng không mong muốn của phác đồ TC lên bạch cầu cho thấy các chỉ số đều giảm sau HTTr và sau HXTĐT. Số lượng Neutrophil: sau điều trị HTTr là  $4,6 \pm 2,9$ , sau HXTĐT giảm là  $4,5 \pm 2,7$  ( $10^3/uL$ ). Số lượng Lymphocyte: sau điều trị HTTr là  $2,7 \pm 0,8$  ( $10^3/uL$ ), sau HXTĐT giảm còn  $1,2 \pm 0,7$  ( $10^3/uL$ ). Số lượng Monocyte sau HTTr là  $1,1 \pm 0,7$  ( $10^3/uL$ ), sau HXTĐT giảm còn  $0,7 \pm 0,3$  ( $10^3/uL$ ).

**Bảng 3.11. Tác dụng không mong muốn lên hệ huyết**

Chỉ số \ Mức độ	Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
<b>Sau HTTr</b>						
Bạch cầu	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte	0	0	0	0	0	0
Neutrophil	2	4,9	0	0	1	2,4
Hồng cầu	16	39,0	0	0	0	0
Hemoglobin	37	90,2	0	0	1	2,4
Tiểu cầu	2	4,9	0	0	0	0
<b>Sau HXTĐT</b>						
Bạch cầu	4	9,8	2	4,9	1	2,4
Lymphocyte	6	14,6	12	29,3	3	7,3
Neutrophil	3	7,3	2	4,9	1	2,4
Hồng cầu	25	65,8	0	0	0	0
Hemoglobin	31	75,6	5	12,2	0	0
Tiểu cầu	6	14,6	1	2,4	1	2,4

*Nhận xét:*

- Bạch cầu giảm sau HTTr không có trường hợp nào do chuẩn bị bệnh nhân trước truyền tốt, sau HXTĐT là 9,8% độ 1 và 2,4% độ 3 có thể do tích lũy tác dụng không mong muốn của hóa chất.

- Hồng cầu giảm độ 1 sau HTTr là 39,0%, sau HXTĐT là 65,8%.

Nhìn chung tác dụng không mong muốn chỉ độ 1,2 và nặng hơn sau HXTĐT. Điều đó chứng tỏ vai trò rất quan trọng của việc chuẩn bị trước khi hóa trị mặc dù hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn muộn. Do đó phác đồ 2 thuốc TC ít tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết và BN có thể tiến hành HXTĐT tiếp theo

*\* Tác dụng không mong muốn lên gan, thận và vài chỉ số sinh hoá máu*

**Bảng 3.12. Tác dụng không mong muốn lên gan, thận**

Mức độ Chỉ số	Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
<b>Sau HTTr</b>						
Tăng AST	2	4,9	0	0	0	0
Tăng ALT	3	7,3	1	2,4	0	0
Tăng Ure	3	7,3	0	0	0	0
Tăng Crêatinine	3	7,3	0	0	0	0
<b>Sau HXTĐT</b>						
Tăng AST	2	4,9	0	0	0	0
Tăng ALT	2	4,9	1	2,4	0	0
Tăng Ure	0	0	0	0	1	2,4
Tăng Crêatinine	1	2,4	0	0	0	0

*Nhận xét:*

Tác dụng không mong muốn lên chức năng gan thận chủ yếu độ 1. Chỉ có 2,4% ure tăng độ 3 và trở lại bình thường khi ngưng điều trị. Liệu trình điều trị này có thể chấp nhận tốt do ít ảnh hưởng đến chức năng gan thận

**Bảng 3.13. Tác dụng không mong muốn lên vài chỉ số sinh hóa máu**

Mức độ Chi số	<b>Độ 1</b>		<b>Độ 2</b>	
	<b>Số BN (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>Số BN (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Sau HTTr</b>				
Giảm K <sup>+</sup>	6	14,6	0	0
Giảm Na <sup>+</sup>	4	9,8	1	2,4
Tăng Acid uric	5	12,2	0	0
Tăng glucose	1	2,4	4	9,8
<b>Sau HXTĐT</b>				
Giảm K <sup>+</sup>	5	12,2	0	0
Giảm Na <sup>+</sup>	4	9,8	0	0
Tăng Acid uric	2	4,9	0	0
Tăng glucose	11	26,8	0	0

*Nhận xét:*

Sau HTTr và HXTĐT, mức độ Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup> đều có xu hướng giảm. Rối loạn chuyển hóa tăng acid uric và glucose nhưng ở mức độ nhẹ.

## \* Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.14. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Chỉ số \ Mức độ	Độ 1		Độ 2	
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
<b>Sau HTTr</b>				
Buồn nôn	12	29,3	0	0
Nôn	3	7,3	0	0
Viêm miệng	2	4,9	0	0
Tiêu chảy	0	0	0	0
Rụng tóc	31	75,6	0	0
<b>Sau HXTĐT</b>				
Buồn nôn	15	36,6	1	2,4
Nôn	5	12,2	0	0
Viêm miệng	5	12,2	0	0
Tiêu chảy	5	12,2	0	0
Rụng tóc	32	78,0	0	0

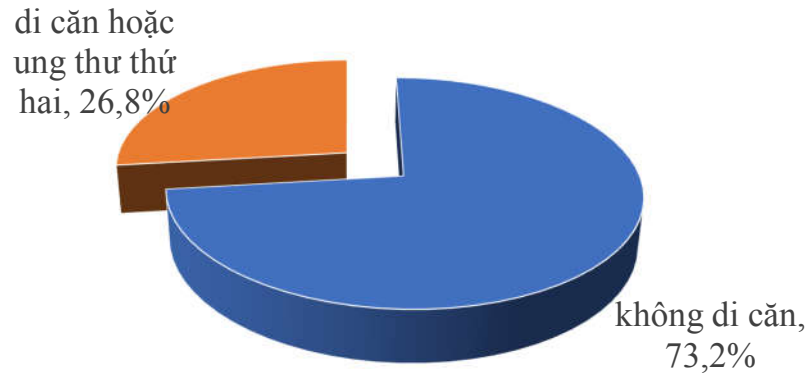
*Nhận xét:*

- Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết chiếm tỷ lệ cao nhất là rụng tóc với 75,6% sau HTTr và 78% sau HXTĐT.

- Tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ và hồi phục khi ngừng điều trị.

### 3.1.4. Theo dõi di căn và sống thêm sau điều trị

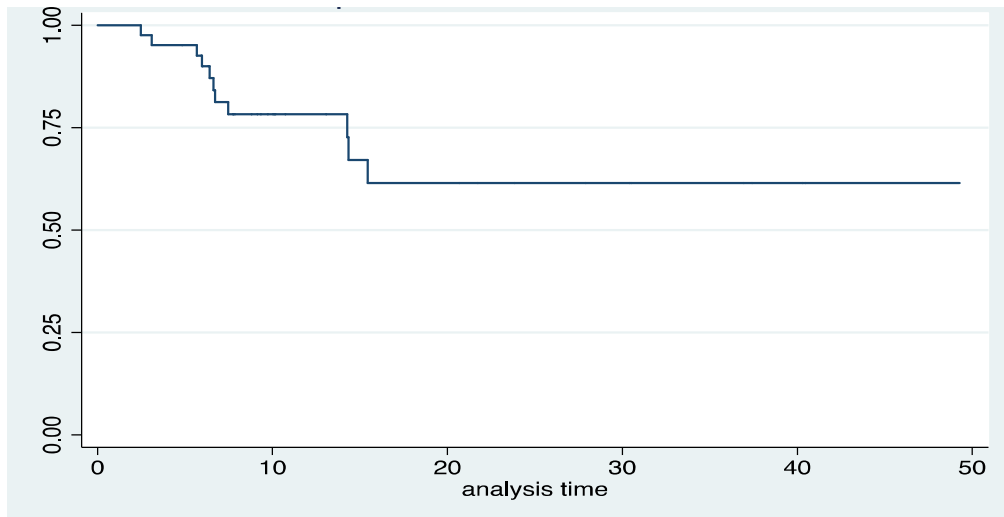
\* Theo dõi di căn



#### Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bệnh nhân có di căn/ung thư thứ hai sau điều trị

*Nhận xét:*

Trong quá trình theo dõi phát hiện 11 bệnh nhân có di căn/ ung thư thứ hai sau điều trị chiếm 26,8%.



#### Biểu đồ 3.6. Thời gian bệnh nhân có di căn/ ung thư thứ hai sau điều trị

*Nhận xét:*

Thời gian di căn trung bình là 33,99 tháng (95%CI 26,4- 41,56), sai số chuẩn là 3,87. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không phân tích được các yếu tố ảnh hưởng đến di căn trong quá trình điều trị.

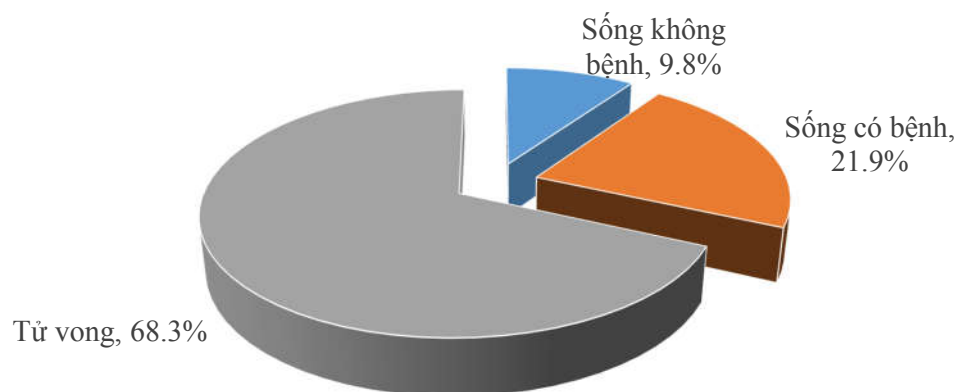
**Bảng 3.15. Vị trí di căn và ung thư thứ hai sau điều trị**

Vị trí	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Thực quản	1	2,4
Sàn miệng	1	2,4
Trung thất	1	2,4
Xương	1	2,4
Gan	1	2,4
Nền sọ	1	2,4
Phổi	5	12,2
Không di căn	30	73,2
<b>Tổng</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

Trong số 41 bệnh nhân, trong quá trình theo dõi phát hiện 11 bệnh nhân di căn hoặc xuất hiện ung thư thứ hai chiếm 26,8%. Hầu hết vị trí di căn là phổi với 12,2%.

*\* Theo dõi sống thêm*

**Biểu đồ 3.7. Theo dõi sống thêm sau điều trị**

*Nhận xét:* Theo dõi 41 bệnh nhân sau 3 năm tỷ lệ còn sống là 13 BN (31,7%), trong đó 4 BN sống không bệnh (9,8%) và 9 BN sống có bệnh (21,9%). Nếu chỉ tính 13 BN còn sống thì sống không bệnh có 4 BN chiếm 30,8%.

**Bảng 3.16. Sống thêm theo giai đoạn bệnh**

Sống thêm	Giai đoạn bệnh			Tổng	
	III	IVa	IVb	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
ST có bệnh	0	8	1	9	21,9
ST không bệnh	1	2	1	4	9,8
BN tử vong	1	13	14	28	63,8
<b>Tổng số BN</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>16</b>	<b>41</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

Giai đoạn III: có 1BN còn sống không bệnh (50%) trong số 2 BN nghiên cứu.

Giai đoạn IVa: có 10BN còn sống (43,5%) trong số 23BN nghiên cứu trong đó có 2 BN sống không bệnh.

Giai đoạn IVb: có 2 BN còn sống (12,5%) trong số 16 BN nghiên cứu trong đó có 1BN sống không bệnh.

**Bảng 3.17. Nguyên nhân tử vong chính ở bệnh nhân**

Nguyên nhân	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Di căn	10	35,7
Tái phát	5	17,9
Suy kiệt	13	46,4
<b>Tổng</b>	<b>28</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

Trong số 28 bệnh nhân tử vong, 46,4% số bệnh nhân tử vong là do suy kiệt, gần 35,7% là do di căn và chỉ có 17,9% là do bệnh tái phát. Như vậy tử vong do nguyên nhân di căn và suy kiệt là chủ yếu.

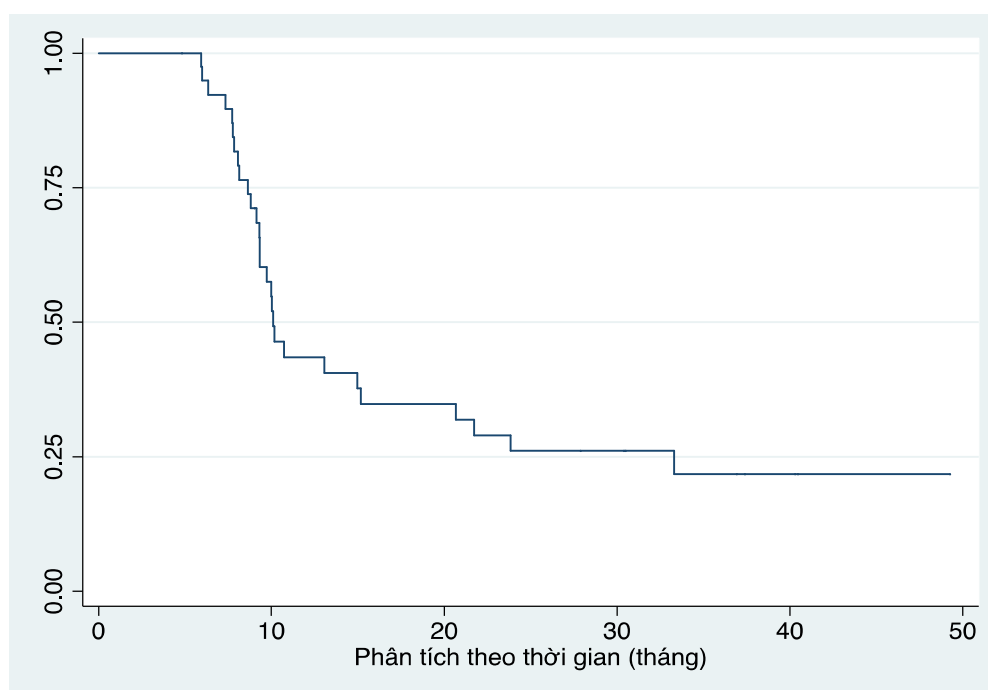


**Bảng 3.18. Sống thêm toàn bộ theo thời gian theo dõi**

Thời gian sống	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Sau 12 tháng	15	36,6
Sau 24 tháng	9	22,0
Sau 36 tháng	5	12,2

*Nhận xét:*

Theo dõi sống thêm toàn bộ qua quá trình điều trị cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 12 tháng theo dõi là 36,6%, sau 24 tháng là 22% và sau 36 tháng là 12,2%.

**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm**

*Nhận xét:*

Thời gian theo dõi trung bình 41BN là  $15,9 \pm 12,0$  tháng ( $4,8 \pm 49,3$  tháng).

Thời gian sống thêm trung bình là 20,2 tháng, lớn nhất là 33,3 tháng, nhỏ nhất là 5,9 tháng. Trong 12 tháng đầu sau điều trị, BN có tỷ lệ tử vong cao. Sau đó tỷ lệ tử vong dường như chậm lại.

### 3.2. MỘT VÀI YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

#### 3.2.1. Một vài yếu tố liên quan đến hiệu quả hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời

\* *Yếu tố liên quan đến đáp ứng chủ quan sau điều trị*

**Bảng 3.19. Yếu tố liên quan đến đáp ứng chủ quan sau điều trị**

Đặc điểm		Đáp ứng		Không		Có		p	OR
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)		
Giai đoạn N	N3	2	18,2	9	81,8	0,275	0,33 (0,03-2,09)		
	N1,2	12	40,0	18	60,0				
Giai đoạn T	T4	13	38,2	21	61,8	0,389	3,71 (0,37-183,74)		
	T2,3	1	14,3	6	85,7				
Giai đoạn bệnh	IV	14	35,9	25	64,1	-	-		
	III	0	0	2	100				
TS uống rượu, hút thuốc	Có	9	33,3	18	66,7	0,879	0,9 (0,19-4,50)		
	Không	5	35,7	9	64,3				
Độ tuổi	>60	3	50,0	3	50,0	0,394	2,18 (0,25-18,68)		
	≤60	11	31,4	24	68,6				
PS khi nhập viện	PS=1	7	63,6	4	36,4	0,026	5,75 (1,04-34,01)		
	PS=0	7	23,3	23	76,7				
Tuân thủ HTTr	Kéo dài	3	50,0	3	50,0	0,394	2,18 (0,38-12,58)		
	Đúng đợt	11	31,4	24	68,6				
Tuân thủ HXTĐT	Kéo dài	6	54,5	5	45,5	0,095	3,3 (0,78-13,88)		
	Đúng đợt	8	26,7	22	73,3				
Biểu hiện đến vào viện	>3 tháng	11	52,4	10	47,6	0,012	6,23 (1,40-27,84)		
	≤3 tháng	3	15,0	17	85,0				
Đáp ứng chủ quan sau HTTR	Một phần	13	50,0	13	50,0	0,020	14 (1,60-122,56)		
	Hoàn toàn	1	6,7	14	93,3				
<b>Tổng</b>		<b>14</b>	<b>34,2</b>	<b>27</b>	<b>65,9</b>				

*Nhận xét:*

Chúng tôi đánh giá yếu tố ảnh hưởng tới đáp ứng chủ quan sau khi kết thúc cả liệu trình điều trị. Kết quả điều trị cho thấy đã có 27 bệnh nhân đáp ứng chủ quan và 14 bệnh nhân không đáp ứng sau điều trị.

Khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới đáp ứng chủ quan sau điều trị thì thời gian từ lúc có biểu hiện đến khi nhập viện và thể trạng khi nhập viện có ảnh hưởng có ý nghĩa đến đáp ứng chủ quan sau điều trị ( $p < 0,05$ ). Biểu hiện bệnh đến khi nhập viện ít hơn 3 tháng thì khả năng đáp ứng sau điều trị tốt hơn. Tương tự toàn trạng tốt (PS =0) khi nhập viện cũng cho kết quả đáp ứng tốt hơn.

Các yếu tố khác (giai đoạn khối u/bệnh có ảnh, thói quen sinh hoạt và độ tuổi, tuân thủ liệu trình điều trị) ảnh hưởng không đáng kể đến kết quả điều trị ( $p > 0.05$ ).

*\*Một vài yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan sau HTTr*

**Bảng 3.20. Yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan sau HTTr**

Đáp ứng		Không		Có		P	OR (95%CI)
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)		
Đặc điểm							
Giai đoạn N	N3	1	9,1	10	90,9	0,4008	0,28 (0,03-2,50)
	N1-2	8	26,7	22	73,3		
Giai đoạn T	T4	9	26,5	25	73,5	-	-
	T2-3	0	0	7	100		
Giai đoạn bệnh	IV	9	23,1	30	76,9	-	-
	III	0	0	2	100		
Uống rượu, hút thuốc	Có	6	22,2	21	77,8	0,6403	1,05 (0,22-5,02)
	Không	3	21,4	11	78,6		
Độ tuổi	>60	3	50,0	3	50,0	0,1075	4,83 (0,78-30,01)
	≤60	6	17,1	29	82,9		
Biểu hiện đến vào viện	≤3 tháng	7	33,3	14	66,7	0,1300	4,5 (0,81-25,12)
	>3 tháng	2	10,0	18	90,0		
Tuân thủ HTTr	Kéo dài	2	33,3	4	66,7	0,5969	2,00 (0,3-13,2)
	Đúng đợt	7	20,0	28	80,0		
PS khi nhập viện	PS=1	5	45,5	6	54,6	0,0419	5,42 (1,11-26,47)
	PS=0	4	13,3	26	86,7		
<b>Tổng</b>		<b>9</b>	<b>22,0</b>	<b>32</b>	<b>78,0</b>		

*Nhận xét:*

Ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan sau HTTr trong 32 bệnh nhân (78%) có đáp ứng là toàn trạng khi bệnh nhân nhập viện ( $p < 0,05$ ). Nếu toàn trạng nhập viện PS = 0 thì khả năng đáp ứng sau HTTr tốt hơn. Uống rượu, hút thuốc, độ tuổi, tuân thủ điều trị và biểu hiện khi vào viện có ảnh hưởng không đáng kể ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.21. Yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan sau HXTĐT**

Đặc điểm		Đáp ứng		Không		Có		p	OR (95%CI)
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)		
Giai đoạn N	N3	3	27,3	8	72,7	0,478	0,49 (0,07-2,64)		
	N1-2	13	43,3	17	56,7				
Giai đoạn T	T4	13	38,2	21	61,8	0,569	0,83 (0,12-6,59)		
	T2-3	3	42,9	4	57,1				
Giai đoạn bệnh	IV	15	38,5	24	61,5	-	-		
	III	1	50,0	1	50,0				
Uống rượu, hút thuốc	Có	11	40,7	16	59,3	0,513	1,24 (0,27-6,04)		
	Không	5	35,7	9	64,3				
Độ tuổi	>60	3	50,0	3	50,0	0,662	1,69 (0,19-14,41)		
	<60	13	37,1	22	62,9				
Biểu hiện đến khi vào viện	<3 tháng	9	42,9	12	57,1	0,7513	1,39 (0,39-4,92)		
	>3 tháng	7	35,0	13	65,0				
Tuân thủ HTTr	Kéo dài	0	0	6	100	-	-		
	Đúng đợt	16	45,7	19	54,3				
Tuân thủ HXTĐT	Kéo dài	7	63,6	4	36,4	0,0743	4,08 (0,95-17,51)		
	Đúng đợt	9	30,0	21	70,0				
PS khi nhập viện	PS=1	6	54,6	5	45,4	0,287	2,4 (0,47-12,44)		
	PS=0	10	33,3	20	66,7				
PS sau HTTr	PS $\geq$ 1	16	45,7	19	54,3	-	-		
	PS=0	0	0	6	100				
Đáp ứng khách quan sau HTTr	Không	7	77,8	2	22,2	0,017	8,94 (1,28-100,0)		
	Có	9	28,1	23	71,9				
Đáp ứng chủ quan sau HXTĐT	Có	11	78,6	3	21,4	<0,001	16,13 (3,24-80,22)		
	Không	5	18,5	22	81,5				
<b>Tổng</b>		<b>16</b>	<b>39,0</b>	<b>25</b>	<b>61,0</b>				

(\* Kiểm định Fisher exact)

*Nhận xét:*

Khi phân tích mối quan hệ của các yếu tố đến việc đáp ứng khách quan sau khi kết thúc điều trị thì thấy rằng đáp ứng khách quan sau HTTr có ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan sau HTTr+HXTĐT ( $p < 0,05$ ). Kết quả chỉ ra rằng bệnh nhân có đáp ứng với HTTr thì sẽ có đáp ứng với HXTĐT.

Tuân thủ liệu trình điều trị không thấy có mối liên quan đến tác động lên kết quả đáp ứng điều trị.

### 3.2.2. Một vài yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong và sống thêm

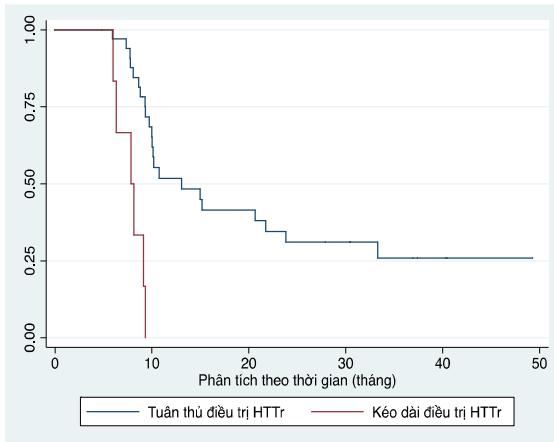
*\* Liên quan giữa tuân thủ điều trị với nguy cơ tử vong và ST*

**Bảng 3.22. Nguy cơ tử vong theo việc tuân thủ điều trị**

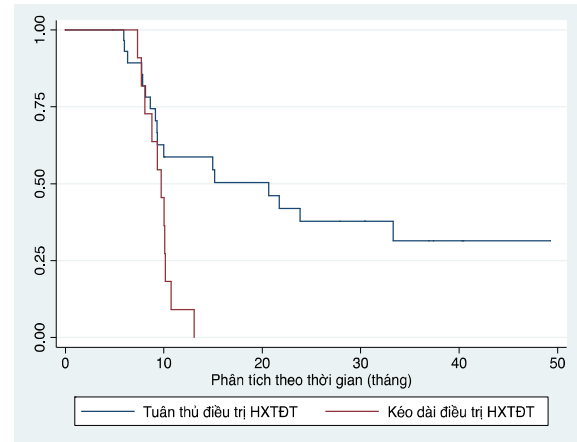
Chỉ số thể trạng		HR	p	95%CI(mean)		p (Log-rank)
Tuân thủ HTTr	Tuân thủ	1	-	-	-	<0,001
	Kéo dài	6,57	0,001	2,27	18,98	
Tuân thủ HXTĐT	Tuân thủ	1	-	-	-	0,008
	Kéo dài	3,00	0,011	1,28	7,02	

*Nhận xét:*

Việc tuân thủ HTTR, HXTĐT có ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong theo thời gian ( $p < 0,01$ ).



**Biểu đồ 3.9. Phân tích sống thêm theo việc tuân thủ điều trị HTTr**



**Biểu đồ 3.10. Phân tích sống thêm theo việc tuân thủ điều trị HXTĐT**

*Nhận xét:*

Biểu đồ cho thấy thời gian sống thêm nhóm tuân thủ điều trị phác đồ HTTr và HXTĐT cao hơn nhóm kéo dài điều trị.

Nhóm tuân thủ điều trị HTTr thời gian sống thêm trung bình là 22,6 tháng (95%CI 16,5-28,7), trung vị là 13,1 tháng so với nhóm kéo dài điều trị HTTr trung bình 7,8 tháng, (95%CI 6,7-8,8), trung vị là 7,8 tháng.

Nhóm tuân thủ HXTĐT thời gian sống trung bình 25,0 tháng (95%CI 18,0-32,0) trung vị là 20,7 tháng, nhóm kéo dài HXTĐT thời gian sống trung bình 9,6 tháng (95%CI 8,7-10,5) trung vị là 9,7 tháng.

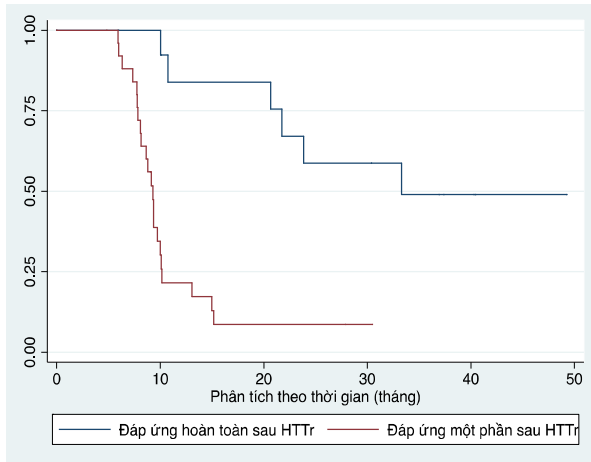
**\* Liên quan giữa đáp ứng chủ quan, thể trạng với nguy cơ tử vong và sống thêm**

**Bảng 3.23. Nguy cơ tử vong theo đáp ứng chủ quan**

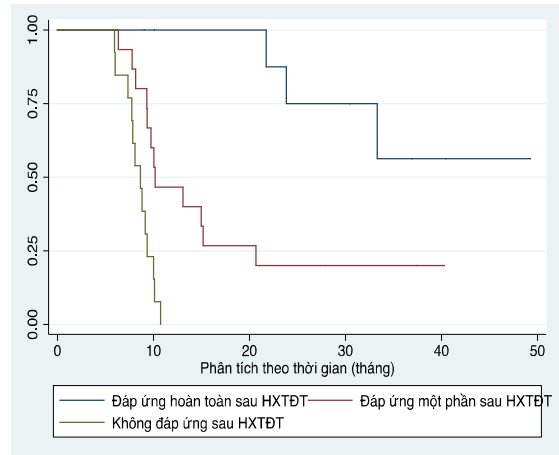
Đáp ứng chủ quan		HR	p	95%CI		P (Log-rank)
Sau HTTr	Hoàn toàn	1	-	-	-	0,001
	Một phần	6,47	<0,001	2,36	17,73	
Sau HXTĐT	Hoàn toàn	1	-	-	-	<0,001
	Một phần	5,15	0,012	1,42	18,60	
	Không đáp ứng	23,12	<0,001	5,52	96,95	

*Nhận xét:*

Đáp ứng chủ quan sau HTTr và sau HXTĐT ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong theo thời gian có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).



**Biểu đồ 3.11. Phân tích sống thêm theo đáp ứng chủ quan sau HTTr**



**Biểu đồ 3.12. Phân tích sống thêm theo đáp ứng chủ quan sau HXTĐT**

*Nhận xét:*

Phân tích sống thêm với đáp ứng sau HTTr cho thấy đáp ứng hoàn toàn (CR) có thời gian sống thêm trung bình là 34,6 tháng (95%CI 25,8-43,4), trung vị là 33,3 tháng; cao hơn so với đáp ứng một phần (PR) có thời gian sống thêm là 11,1 tháng (95%CI 8,5-13,7), trung vị là 9,3 tháng.

Phân tích sống thêm với đáp ứng sau HXTĐT cho thấy, đáp ứng hoàn toàn thời gian sống thêm là 39,7 tháng (95%CI 31,2-48,1), trong khi đáp ứng một phần có thời gian sống trung bình là 17,2 tháng (95%CI 10,9-23,2), trung vị là 10,2 tháng; không đáp ứng có thời gian sống thêm trung bình 8,4 (95%CI 7,7-9,2), trung vị là 8,6 tháng.

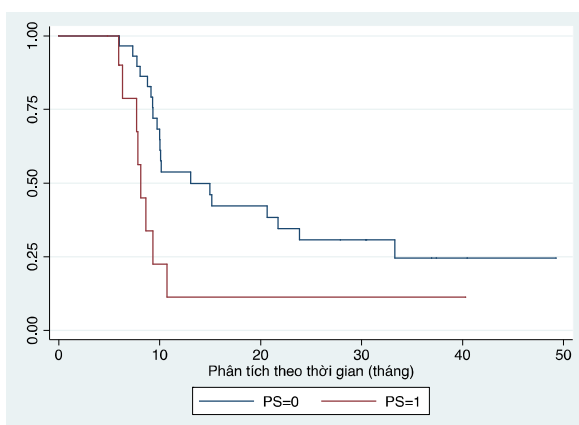


**Bảng 3.24. Nguy cơ tử vong theo thể trạng**

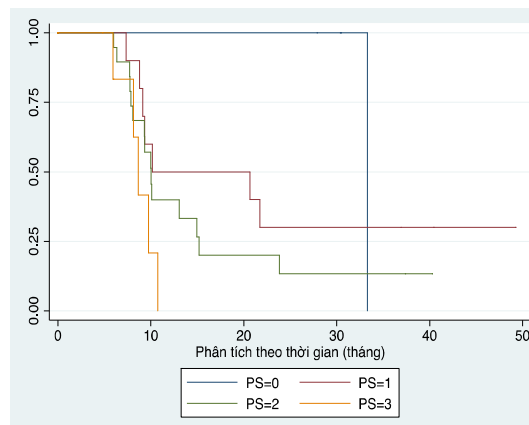
Chỉ số thể trạng (PS)		HR	p	95%CI(mean)		P (Log-rank)
Nhập viện	PS=0	1	-	-	-	0,0203
	PS=1	2,59	0,025	1,26	5,98	
Sau HTTr	PS=0	1	-	-	-	0,0562
	PS=1	3,02	0,144	0,68	13,32	
	PS=2	3,68	0,107	0,75	17,96	
	PS=3	9,08	0,014	1,57	52,33	
Sau HXTĐT	PS=0	1	-	-	-	0,0174
	PS=1	4,55	0,158	0,56	37,20	
	PS=2	7,66	0,050	1,00	58,93	
	PS=3	16,85	0,012	1,86	152,45	

*Nhận xét:*

Thể trạng người bệnh lúc nhập viện và thể trạng sau HXTĐT ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong theo thời gian có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ).



**Biểu đồ 3.13. Phân tích sống thêm theo thể trạng lúc nhập viện**



**Biểu đồ 3.14. Phân tích sống thêm theo thể trạng sau HXTĐT**

*Nhận xét:*

Sống thêm theo PS lúc nhập viện cho thấy PS=0 có thời gian sống thêm trung bình là 22,5 tháng (95%CI 16,1-28,8), trung vị là 13,07 tháng), cao hơn so với nhóm PS=1 lúc nhập viện có thời gian sống thêm trung bình là 11,7 tháng (95%CI 14,8-25,6), trung vị là 8,1 tháng.

Sống thêm theo PS sau điều trị HXTĐT cho thấy thời gian sống thêm nhóm PS=0 có 5 trường hợp trong đó 4 còn sống, trường hợp chết là sau 33 tháng điều trị; PS=1 có thời gian sống thêm trung bình là 23,5 tháng (95%CI 12,6-34,3), trung vị là 10,2 tháng; PS=2 có thời gian sống thêm trung bình 14,9 tháng (95%CI 9,7-20,1 tháng), trung vị 10,0 tháng; PS=3 có thời gian sống thêm trung bình 8,7 tháng (95%CI 7,4-10,0), trung vị là 8,6 tháng).

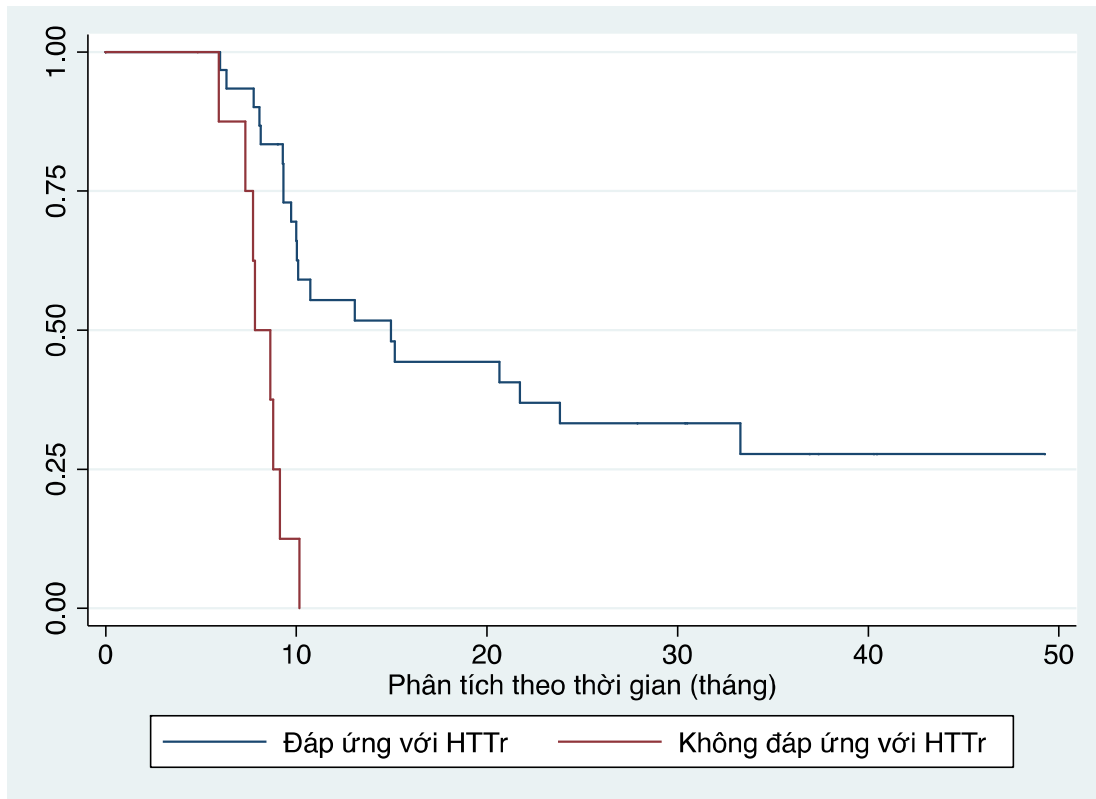
**\* Liên quan giữa đáp ứng khách quan với nguy cơ tử vong và sống thêm**

**Bảng 3.25. Nguy cơ tử vong theo đáp ứng khách quan**

Đáp ứng khách quan		HR	P	95%CI (Mean)		p (Log-rank)
Sau HTTr	Có	1	-	-	-	<0,001
	Không	6,01	<0,001	2,34	15,40	
Sau HXTĐT	Có	1	-	-	-	0,0569
	Không	2,04	0,062	0,96	4,32	

*Nhận xét:*

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tử vong và mức độ đáp ứng sau HTTr phác đồ TC với kiểm định Log-rank  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.15. Phân tích sống thêm theo mức độ đáp ứng khách quan**

*Nhận xét:*

Thời gian sống thêm ở nhóm đáp ứng cao hơn hẳn nhóm không đáp ứng. Trong đó nhóm đáp ứng có thời gian sống thêm trung bình là 23,5 tháng (95%CI 17,1-29,9), trung vị là 15,0 tháng; nhóm không đáp ứng có thời gian sống thêm trung bình 8,2 tháng (95%CI 7,4-9,0), trung vị 7,8 tháng.

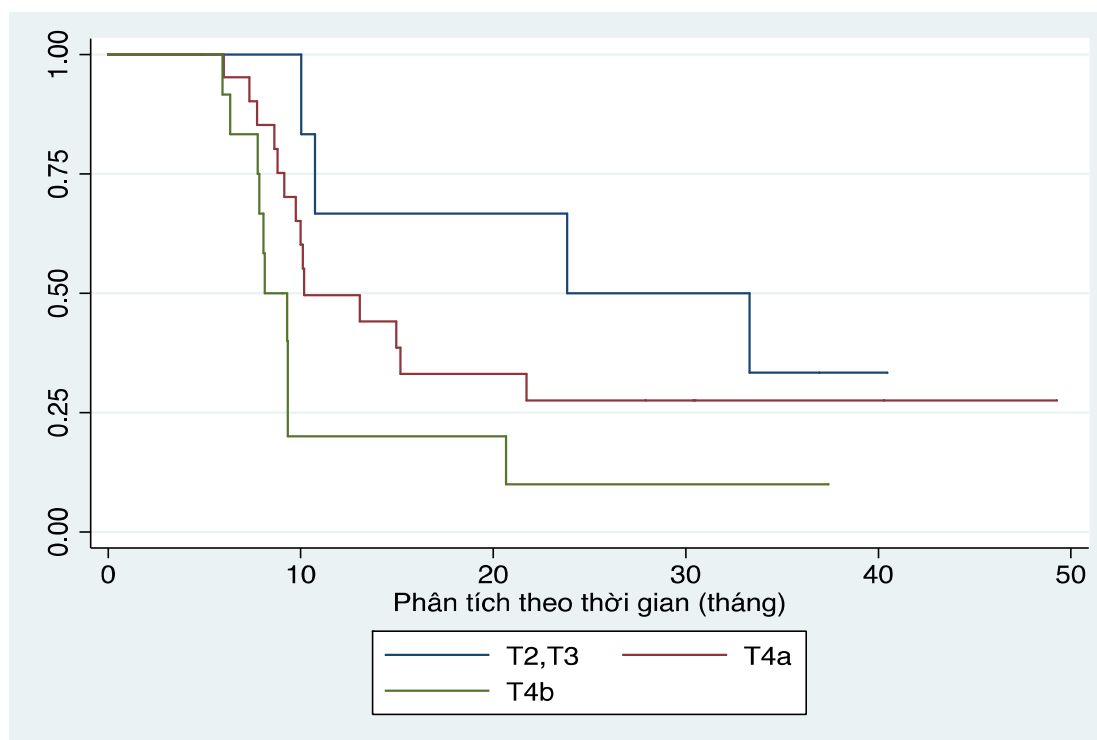
**\* Liên quan giữa giai đoạn bệnh và mô bệnh học với nguy cơ tử vong và sống thêm**

**Bảng 3.26. Nguy cơ tử vong theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh**

Chỉ số		HR	P	95%CI(mean)		p (Log-rank)
Mô bệnh học	SCC độ II	1	-	-	-	0,7473
	SCC độ III	1,21	0,748	0,37	4,06	
Giai đoạn T	T3,T2	1	-	-	-	0,0485
	T4a	1,66	0,375	0,54	5,09	
	T4b	3,62	0,033	1,11	11,85	
Giai đoạn N	N1	1	-	-	-	0,4599
	N2	1,91	0,250	0,63	5,77	
	N3	1,97	0,259	0,61	6,42	
Giai đoạn bệnh	III	1	-	-	-	0,0871
	IVa	2,44	0,394	0,31	18,90	
	IVb	4,79	0,133	0,62	37,04	

*Nhận xét:*

Giai đoạn khối u có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của người bệnh ( $p < 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.16. Phân tích sống thêm theo giai đoạn khối u**

*Nhận xét:*

Giai đoạn T3,2 có thời gian sống thêm cao nhất với trung bình là 26,5 tháng (95%CI 16,3-36,6) trung vị là 23,8 tháng; giai đoạn T4a có thời gian sống thấp hơn với trung bình 21,6 tháng (95%CI 13,8-29,4) trung vị là 10,2 tháng; giai đoạn T4b có thời gian sống thấp nhất với trung bình là 12,3 tháng (95%CI 6,7-17,9), trung vị là 10,1 tháng.

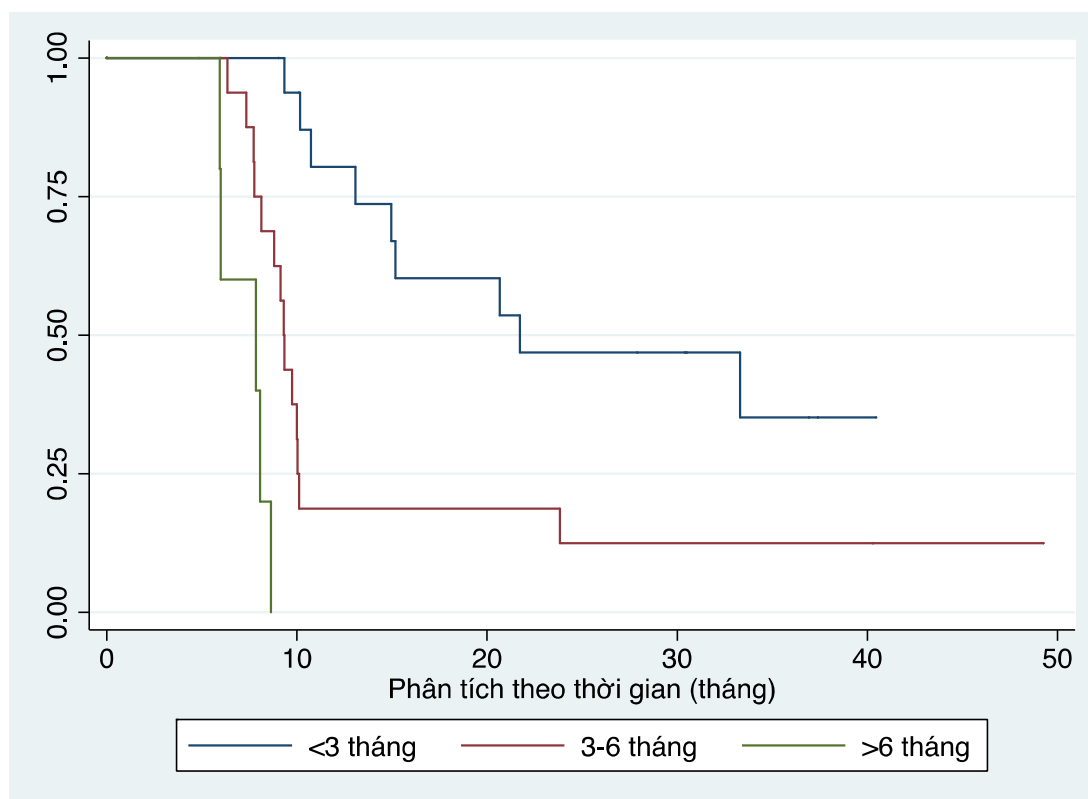
*\* Liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân với nguy cơ tử vong và sống thêm*

**Bảng 3.27. Nguy cơ tử vong theo các yếu tố dịch tễ**

Đặc điểm		HR	P>z	95%CI		P Log-rank
Tuổi	<60 tuổi	1	-	-	-	0,4627
	≥60 tuổi	1,44	0,466	0,54	3,83	
Tiền sử cả hút thuốc, uống rượu	Không	1	-	-	-	0,5351
	Có	1,29				
Thời gian biểu hiện bệnh đến khi vào viện	1-3 tháng	1	-	-	-	<0,001
	3-6 tháng	3,59	0,003	1,53	8,43	
	>6 tháng	28,21	<0,001	6,36	107,92	

*Nhận xét:*

Độ tuổi, tiền sử hút thuốc, uống rượu không ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong của người bệnh ( $p>0,05$ ). Trong khi đó thời gian từ lúc phát hiện bệnh đến khi vào viện có ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong của người bệnh ( $p<0,001$ ).



**Biểu đồ 3.17. Phân tích sống thêm theo thời gian từ lúc có biểu hiện bệnh đến khi vào viện**

*Nhận xét:*

Phân tích sống thêm cho thấy bệnh nhân từ khi phát hiện bệnh đến khi vào viện dưới 3 tháng có thời gian sống thêm cao nhất với trung bình là 25,8 tháng (95%CI 19,39-32,30); từ khi phát hiện đến khi vào viện từ 3-6 tháng có thời gian sống thêm trung bình là 14,8 tháng (95%CI 8,1-21,4); từ khi có biểu hiện đến khi vào viện trên 6 tháng có thời gian sống thêm thấp nhất với trung bình 7,3 tháng (95%CI 6,3-8,3).

*\* Liên quan giữa tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết, gan thận với nguy cơ tử vong và sống thêm*

**Bảng 3.28. Nguy cơ tử vong theo tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết**

Đặc điểm		HR	P>z	95%CI		P Log-rank
Giảm Bạch cầu sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,051
	Có	0,25	0,067	0,06	1,10	
Giảm hồng cầu sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,2595
	Có	1,53	0,264	0,72	3,24	
Giảm hồng cầu sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,9778
	Có	1,01	0,978	0,45	2,25	
Giảm tiểu cầu sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,6903
	Có	1,34	0,692	0,32	5,70	
Giảm tiểu cầu sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,1555
	Có	0,43	0,168	0,13	1,43	

*Nhận xét:*

Giảm hồng cầu, tiểu cầu sau HTTr và sau HXTĐT không ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong ở bệnh nhân ( $p > 0,05$ ). Trong khi đó giảm bạch cầu sau HXTĐT có ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong ở bệnh nhân ( $p < 0,05$ ).



**Bảng 3.29. Nguy cơ tử vong theo tác dụng không mong muốn lên gan, thận**

Đặc điểm		HR	P>z	95%CI		P Log-rank
Tăng AST sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,0686
	Có	3,71	0,090	0,82	16,83	
Tăng AST sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,4228
	Có	2,25	0,435	0,29	17,40	
Tăng ALT sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,9533
	Có	1,04	0,953	0,31	3,46	
Tăng ALT sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,953
	Có	1,04	0,953	0,31	3,46	
Tăng Ure sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,4228
	Có	2,35	0,435	0,29	17,40	

*Nhận xét:*

Tác dụng không mong muốn lên chức năng gan thận không ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong người bệnh ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.30. Ảnh hưởng các chỉ số sinh hoá máu đến nguy cơ tử vong**

Đặc điểm		HR	P>z	95%CI		P Log-rank
Giảm Na <sup>+</sup> sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,1880
	Có	2,24	0,200	0,65	7,72	
Giảm Na <sup>+</sup> sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,9267
	Có	1,06	0,927	0,32	3,52	
Giảm K <sup>+</sup> sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,1655
	Có	2,39	0,179	0,67	8,49	
Giảm K <sup>+</sup> sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,222
	Có	1,82	0,230	0,69	4,84	
Tăng acid uric sau HTTr	Không	1	-	-	-	0,9387
	Có	0,96	0,939	0,33	2,77	
Tăng glucose sau HTTr	Không					0,7119
	Có	1,22	0,713	0,42	3,54	
Tăng glucose sau HXTĐT	Không	1	-	-	-	0,1189
	Có	0,47	0,128	0,18	1,24	

Như vậy sự tăng, giảm các chỉ số sinh hoá máu không ảnh hưởng tới nguy cơ tử vong ở người bệnh (logrank  $p > 0,05$ ).

## **CHƯƠNG 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III, IV (M<sub>0</sub>)**

##### **4.1.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

Nhóm độ tuổi của BN UTHH trong nghiên cứu này tập trung từ 51-60 tuổi (51,2%). Bệnh nhân có tuổi thấp nhất là 37 tuổi, cao nhất là 68 tuổi, tuổi trung bình là  $53,2 \pm 7,3$  tuổi; 95% CI 50,9-55,2. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2016) trên bệnh nhân UT ĐC (trong đó có UT HHTQ), trong đó lứa tuổi trung vị là 56 tuổi, độ tuổi từ 37-76 [9]. Ở Việt Nam, nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng (2011) cũng được tiến hành trên bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn III, IVb cũng chỉ ra rằng độ tuổi mắc UT HHTQ chủ yếu là nhóm tuổi từ 50-60 tuổi chiếm khoảng 40% [11]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về dịch tễ học của các tác giả Rothman (1980, 1991), Guénel (1990) cho thấy UT HHTQ mắc chủ yếu ở nhóm tuổi 60-80 tuổi [16],[18],[20]. BN UT HHTQ trong nghiên cứu sử dụng phác đồ paclitaxel và cisplatin của Andreas Dietz (2009) cũng ở độ tuổi nằm trong khoảng từ 37,8 đến 73,2, trung vị là 60,9 [10]. Có thể thấy rằng độ tuổi trung bình trong nghiên cứu này thấp hơn so với một số nghiên cứu trước đây. Có thể do tiêu chuẩn lựa chọn BN nghiên cứu giai đoạn muộn và chỉ số P.S thấp, bằng 0 hoặc 1. Thêm vào đó hầu hết các BN được lựa chọn đều ở giai đoạn không mổ được mà nhận phương thức điều trị nặng. Chính vì vậy BN được lựa chọn trong nghiên cứu này đều dưới 70 tuổi để đảm bảo đủ sức khỏe nhằm chịu được quá trình điều trị kéo dài. Điều này phù hợp do việc lựa chọn BN có chủ đích tham gia vào các thử nghiệm ngẫu nhiên không đối chứng và sử dụng liệu trình điều trị mạnh.

Thực tế, các nghiên cứu trước đây cho thấy UT HHTQ chủ yếu là nam giới, nữ giới chiếm tỷ lệ rất ít. Các nghiên cứu dịch tễ UT HHTQ thấy tỷ lệ nam và nữ khoảng từ 20:1 [21],[22],[23],[111]. Trong nghiên cứu sử dụng phác đồ paclitaxel và cisplatin ở bệnh nhân UT HHTQ của Andreas Dietz (2009) và Luciano de Souza Viana (2016) đều cho thấy tỷ lệ nam giới bị bệnh chiếm chủ yếu 88,7% - 93,3% [9],[10]. Nghiên cứu này được thực hiện với 100% là nam giới và cũng dùng phác đồ paclitaxel và cisplatin ở bệnh nhân UT HHTQ. Tỷ lệ nam giới bị UT HHTQ cao có thể là vì tỷ lệ nam giới hút thuốc uống rượu nhiều hơn so với nữ giới. Hơn thế nữa, chủ yếu chọn nam giới trong nghiên cứu là vì có thể họ có khả năng chịu đựng được các tác dụng không muốn tốt hơn khi được điều trị với phác đồ mạnh.

***Một số yếu tố nguy cơ:***

Nguy cơ hàng đầu gây UT HHTQ là các thói quen sử dụng thuốc lá với nhiều hình thức và mức độ tiêu thụ rượu quá mức mà gây tổn thương mãn tính niêm mạc. Vì thế nghiên cứu yếu tố nguy cơ gây bệnh chủ yếu khảo sát về vấn đề hút thuốc và lạm dụng rượu. Tỷ lệ hút thuốc trong nghiên cứu này là 73,2%, uống rượu là 68,3%, cả hút thuốc và uống rượu là 65,8%. Theo IARC 1986, thuốc lá là nguy cơ chính của UT HHTQ. Ngoài ra, kết hợp uống rượu và hút thuốc lá kéo dài sẽ làm tăng phơi nhiễm nguy cơ UT nguyên phát thứ hai trong những bệnh nhân đã có UT đường tiêu hóa hô hấp trên trước đó, cũng có thể điều này liên quan tới giả thuyết vùng UT hóa (field cancerization) [112]. Các tác giả Wynder (1976), IARC (1988), Tuyns (1988) cũng đã chứng minh rằng mức độ tiêu thụ rượu có ảnh hưởng đến nguy cơ UT HHTQ [27],[28],[113]. Những BN sử dụng thuốc lá và lạm dụng rượu còn ảnh hưởng đáng kể tới việc hình thành các bệnh kèm theo, từ đó những bệnh nhân này cộng hưởng các yếu tố sẽ có tiên lượng xấu khi điều trị [31],[114].

***Phân độ mô học:*** Trong nghiên cứu của chúng tôi, các kết quả phân độ mô học đều được các thầy thuốc có kinh nghiệm tại Bệnh viện K và Bệnh

viện Ung bướu Hà Nội đọc nên đạt độ tin cậy cao. Phân độ mô học SCC vùng đầu cổ trong của 41BN chủ yếu ở độ 2 chiếm với 90,2% và độ 3 chỉ 9,8%. Kết quả này có sự tương đồng với các nghiên cứu gần đây ở Thái Lan và Việt Nam. Cụ thể, Pruegsanusak (2012) nghiên cứu 1186 bệnh nhân UT đầu cổ (trong đó có UT HHTQ) tại Thái Lan cũng cho thấy tỷ lệ SCC độ 2 chiếm đa số [115]. Ở Việt Nam, Ngô Thanh Tùng (2011), Từ Thị Thanh Hương (2006) cũng cho kết quả tương tự về phân độ mô học SCC [11],[116]. Sự biệt hóa của các tế bào biểu mô vảy tỷ lệ nghịch với phát triển bệnh điều đó giải thích tỷ lệ biệt hóa vừa và cao chiếm đa số trong các nghiên cứu ở các BN UT giai đoạn III, IV.

**Giai đoạn T:** Khi đánh giá phân loại u nguyên phát, trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào ở giai đoạn T0 và T1. Giai đoạn T2 chiếm 4,8%, giai đoạn T3 chiếm 12,2%, giai đoạn T4a chiếm 53,7%, giai đoạn T4b chiếm 29,3%. Với giai đoạn T4 có 83% do u xâm lấn rộng chính vì thế chúng tôi không phân loại được điểm xuất phát của u từ hạ họng hay thanh quản.

Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu trên đối tượng UT HHTQ giai đoạn III và IV của Ngô Thanh Tùng trong đó T4a chiếm tỷ lệ gần 1 nửa, mặc dù nghiên cứu của tác giả có một số bệnh nhân T1, trong đó T1 chiếm 3,3%, T2 chiếm 6,7%, T3 chiếm 25%, T4a chiếm 46,7%, T4b chiếm 18,3% [11]. Lauren C (2014) khi so sánh giữa TCF (docetaxel–cisplatin–5-fluorouracil) và (carboplatin–paclitaxel) ở bệnh nhân UT ĐC, trong nhóm TCF giai đoạn bướu nguyên phát nhóm Tx chiếm 5,7%, T1 chiếm 2,8%, T2 chiếm 20,8%, T3 chiếm 17%, T4 chiếm 5,7%, T4a chiếm 41,5%, T4b chiếm 5,7%. Nhóm điều trị carboplatin–paclitaxel có Tx chiếm 2,2%, T1 chiếm 5,6%, T2 chiếm 10%, T3 chiếm 21,1%, T4 chiếm 6,7%, T4a chiếm 53,3%, T4b chiếm 1,1%.

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi khác biệt so với tác giả Luciano de Souza Viana (2016) trong đánh giá phác đồ TC, bệnh nhân chủ yếu T3, cụ thể T2 chiếm 6,7%, T3 chiếm 58,3%, T4 chiếm 35% [9]. Nghiên cứu của chúng tôi

cũng khác biệt so với Andreas Dietz (2009) với phác đồ TC trong điều trị UT HHTQ, ở nhóm UT thanh quản tỷ lệ bướu nguyên phát T2 là 12,5%, T3 là 50%, T4 là 37,5%, Ở nhóm UT hạ họng tỷ lệ bướu nguyên phát T2 là 19,3%, T3 là 41,9%, T4 là 38,7% [10].

**Giai đoạn N:** Nghiên cứu của chúng tôi thấy giai đoạn N1 chiếm 22%, N2 chiếm 51,2%, N3 chiếm 26,8%. Chính vì chỉ có 22% hạch giai đoạn N1 cho nên hầu hết hạch to và xâm lấn tổ chức xung quanh nên chỉ định phẫu thuật hạn chế do nguy cơ tổn thương tổ chức lân cận.

Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt so với tác giả Ngô Thanh Tùng (2011) trên đối tượng UT HHTQ giai đoạn III, IV thấy N0 chiếm 28,3%, N1 chiếm 16,7%, N2 chiếm 36,7%, N3 chiếm 18,3% [11].

So sánh với các tác giả cũng sử dụng phác đồ TC của Luciano de Souza Viana (2016), kết quả cho thấy N0 chiếm 21%, N1 chiếm 13,3%, N2 chiếm 50% và N3 chiếm 15% [9]. Andreas Dietz (2009) ở bệnh nhân UT HHTQ, cho thấy ở nhóm UT thanh quản N0 chiếm 45%, N1 chiếm 25%, N2b chiếm 12,5%, N2c chiếm 17,5%. Ở nhóm UT hạ họng N0 chiếm 12,9%, N1 chiếm 19,3%, N2 chiếm 9,6%, N2a chiếm 3,2%, N2c chiếm 9,6% [10]. Nghiên cứu của Lauren C (2014) khi so sánh giữa TCF (docetaxel–cisplatin–5-fluorouracil) và TP (carboplatin–paclitaxel), nhóm điều trị TCF giai đoạn N0 là 9,4%, N1 là 7,5%, N2 là 3,8%, N2b là 13,2%, N2c là 35,8%, N3 là 26,4%. Nhóm điều trị TP thì N0 là 8,9%, N1 là 16,7%, N2 là 1,1%, N2a là 28,9%, N2b là 25,6%, N3 là 14,4% [117]. Việc khám lâm sàng cũng như các phương tiện chẩn đoán hình ảnh chưa đầy đủ nên phân loại giai đoạn N đôi khi chưa hoàn toàn chính xác so với thực tế bệnh, có thể bỏ sót một số trường hợp di căn hạch ẩn.

**Giai đoạn bệnh:** Toàn bộ các đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này đều đang ở giai đoạn muộn III (4,9%) và IV (IVa là 56,1%, IVb là 39%), vì đây là nghiên cứu chọn mẫu có chủ đích, BN không mổ được và chưa di căn xa. Nhưng bệnh đã lan tràn tại chỗ và tại vùng nhiều. Thực tế có nhiều

nghiên cứu đã được tiến hành ở các bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn muộn như Andreas Dietz và các cs (2009), của Lauren C (2014), Luciano de Souza Viana (2016). Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn IV chiếm chủ yếu trong các nghiên cứu này, từ 50 đến 76,7% [9],[10], [117]. Đối với các bệnh nhân UT ở giai đoạn muộn thì khả năng điều trị triệt căn là tương đối khó khăn hoặc bệnh nhân không chấp nhận điều trị triệt căn do sẽ mất chức năng giao tiếp. Vì hầu hết bệnh nhân giai đoạn IV nên kết quả điều trị trong nghiên cứu này, đặc biệt thời gian sống thêm, cũng thấp hơn với một số tác giả khác. Vì thế, có thể thấy việc lựa chọn phương pháp điều trị ở giai đoạn muộn còn gặp nhiều khó khăn thách thức.

Quá trình điều trị hoá chất trước, đa số bệnh nhân chấp hành điều trị đúng đợt trong nghiên cứu chiếm 85,4%, trong đó điều trị kéo dài chiếm 14,6%. Tuân thủ HXTĐT chiếm 73,2%, trong khi đó 26,8% phải kéo dài quá trình điều trị nguyên nhân chính là do vấn đề dinh dưỡng. Tuân thủ điều trị là cần thiết trong việc tăng khả năng đáp ứng, tuy vậy do bệnh nhân đều ở trong giai đoạn muộn, nên sức khoẻ không được đảm bảo do đó một số có chỉ định kéo dài thời gian điều trị.

#### **4.1.2. Hiệu quả của hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời**

##### ***\* Chấp hành quá trình điều trị của bệnh nhân***

UT HHTQ giai đoạn muộn thường gây ra sự tắc nghẽn hô hấp và hạn chế việc ăn uống bình thường của bệnh nhân. Do vậy nhiều trường hợp cần phải phẫu thuật mở khí quản, phẫu thuật mở thông dạ dày. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 10 BN (chiếm 24,4%) có chỉ định phải mở khí quản, mở thông dạ dày, trong đó 3BN (chiếm 7,3%) gia đình từ chối phẫu thuật. Từ chối phẫu thuật mở khí quản và mở thông dạ dày, thường dẫn tới các trường hợp bệnh nhân tử vong sớm, cơ thể bị suy hô hấp, không ăn được dẫn tới suy kiệt. Điều này ảnh hưởng đến tỷ lệ sống và thời gian sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi. Ba bệnh nhân này chúng tôi phải tăng cường dinh dưỡng

qua đường tĩnh mạch và có chế độ dinh dưỡng mềm lỏng có mức năng lượng cao dễ tiêu hóa. Đây là những bệnh nhân kéo dài quá trình điều trị và thời gian sống thêm thấp.

**\* *Đáp ứng chủ quan, thay đổi thể trạng qua quá trình điều trị***

*- Đánh giá mức độ đáp ứng chủ quan qua quá trình điều trị*

Trong UT HHTQ giai đoạn muộn tiến triển tại chỗ chưa di căn xa không còn mổ được thì việc điều trị chỉ mang tính giảm nhẹ triệu chứng. Trước đây các trường hợp này chỉ được xạ trị vát vát tối đa và nhìn chung tiên lượng bệnh rất xấu. Các lý do khiến bệnh không mổ được là do sự xâm lấn lan rộng của khối u nguyên phát, di căn hạch cổ lớn, dính hoặc do cả hai yếu tố này.

*Đáp ứng chủ quan sau hóa trị bổ trợ trước:* Tỷ lệ đáp ứng chủ quan trong nghiên cứu của chúng tôi là 100% số bệnh nhân, trong đó 36,6% đáp ứng hoàn toàn, còn lại 63,4% đáp ứng một phần. Điều đó chứng tỏ người bệnh hết hoặc gần hết các triệu chứng do tác dụng của điều trị. Người bệnh có thể tiếp tục được quá trình điều trị tiếp theo và cũng là lý do có bệnh nhân từ chối phẫu thuật triệt căn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Trần Bảo Ngọc (2011), tỷ lệ đáp ứng sau HTTr là 63,7% (72/113 bệnh nhân), thuyên giảm 34% (33/113 bệnh nhân) và không thay đổi 3,5% (4/113 bệnh nhân) [12].

*Đáp ứng chủ quan sau HXTĐT:* Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau HXTĐT thì tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 65,9% (trong đó đáp ứng hoàn toàn 29,3% và một phần 36,6%), bệnh không thay đổi 34,2%. So sánh với kết quả của Ngô Thanh Tùng (2011) (bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn III, IV bằng phác đồ HXTĐT với cisplatin) cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 56,7%, giảm chiếm 40% và không đổi chiếm 1,7%, bệnh tăng lên chiếm 1,7% [11]. Cũng cần lưu ý rằng thiết kế nghiên cứu của chúng tôi là HTTr sau đó đến HXTĐT. Chúng tôi quan tâm đến khả năng chịu đựng của người bệnh trong suốt liệu trình điều trị. Kết quả nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc (2011) (bệnh nhân UT đầu cổ giai đoạn III, IV) chỉ ra rằng tỷ lệ đáp ứng cơ năng sau HXTĐT



là: đáp ứng hoàn toàn 50,4% (58 bệnh nhân), đáp ứng một phần là 49,6% (57 bệnh nhân) [12]. Kết quả này cao hơn nghiên cứu chúng tôi vì tác giả chỉ nghiên cứu trên các đối tượng sau khi có đáp ứng ở giai đoạn HTTr. Trong khi chúng tôi nghiên cứu trên đối tượng cả đáp ứng và không đáp ứng sau hóa trị phác đồ TC.

*Như vậy, đáp ứng chủ quan trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với HTTr sau đó HXT của tác giả Trần Bảo Ngọc và phác đồ hóa xạ cisplatin của tác giả Ngô Thanh Tùng. Phác đồ TC trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân ít mệt mỏi hơn, giảm và mất các triệu chứng cơ năng tốt hơn. Tuy nhiên kết quả đánh giá đáp ứng chủ quan phụ thuộc khá nhiều vào độ trung thực của người trả lời câu hỏi.*

#### **\* Đánh giá thể trạng**

100% BN trong nghiên cứu có chỉ số toàn trạng (P.S) là 0 và 1. Đây là tiêu chuẩn bắt buộc khi lựa chọn BN nghiên cứu vì quá trình kéo dài thời gian điều trị liên tục (trên 6 tháng), cùng với các hóa chất mạnh sẽ ảnh hưởng rất nhiều tới chất lượng điều trị nếu thể trạng, sức khỏe người bệnh không cho phép. Chỉ số PS trong nghiên cứu của chúng tôi có thay đổi đánh kể PS=0 giảm trong quá trình điều trị sau HTTr với phác đồ TC và sau HXTĐT, trong đó PS=0 giảm từ 73,2% ban đầu, xuống còn 14,6% sau HTTr và 12,2% sau HXTĐT ( $p < 0,001$ ). Bên cạnh đó PS=1 có xu hướng tăng lên sau HTTr và giảm xuống sau điều trị HXTĐT TC cụ thể PS=1 ban đầu là 26,8%, sau HTTr là 46,3%, sau HXTĐT là 24,4%. PS=2 và PS=3 tăng lên. Trong đó PS=2 từ không có bệnh nhân nào tăng lên 24,4% sau HTTr và lên 46,3% sau HXTĐT. PS=3 từ chỗ không bệnh nhân nào tăng lên 14,6% sau HTTr và 17,1% sau HXTĐT. Kết quả này càng khẳng định liệu trình điều trị nặng nề trên các BN giai đoạn muộn, do đó càng nhấn mạnh vai trò theo dõi, chăm sóc, dinh dưỡng trong quá trình điều trị.

Tương tự nghiên cứu Trần Bảo Ngọc (2011) sử dụng phác đồ TCF, ban đầu có 84,3% có PS=1 và 15,7% là PS=0, sau điều trị PS=0 còn 5,2% (6 bệnh

nhân) và PS=1 là 73,9% (85 bệnh nhân), PS=2 là 20,9% (24 bệnh nhân). Trong nghiên cứu tác giả chỉ sử dụng các bệnh nhân có đáp ứng sau HTTr, trong khi chúng tôi sử dụng cả những bệnh nhân không có sự thay đổi sau HTTr để tiếp tục HXTĐT [12]. Tuy vậy, kết quả của chúng tôi khác biệt so với Ngô Thanh Tùng (2011), ban đầu tác giả có 100% bệnh nhân PS=0, sau HXTĐT với cisplatin PS=0 là 13,3%, PS=1 giảm còn 33,3%, PS=2 tăng lên 46,7% và PS=3 tăng lên 6,7% càng minh chứng khó khăn khi điều trị hóa xạ kết hợp đối với người bệnh [11]. Ngay đối với các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên thế giới, số BN có PS là 2 chiếm tỷ lệ rất thấp mặc dù có thể tuổi người bệnh cao.

**\* *Đánh giá chất lượng cuộc sống***

Trong nghiên cứu, chúng tôi thu thập thông tin về chất lượng sống tại thời điểm sau 1 tháng kết thúc điều trị. Các BN này được trả lời các câu hỏi sẵn có theo 4 mức độ khác nhau QLQ H&N35 (dùng cho các BN UT đầu cổ). Đánh giá điểm chất lượng cuộc sống cho thấy các vấn đề bệnh nhân gặp phải như: cảm giác đau, nuốt, vấn đề cảm nhận (khứu giác và vị giác), vấn đề nói, vấn đề giao tiếp, ho, có sự giảm tỷ lệ rõ rệt với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Tuy nhiên, do nhiều lý do khác nhau, chúng tôi đã không đo lường các chỉ số ở các thời điểm khác nhau để so sánh sự khác biệt, mà chúng tôi chỉ có số liệu tại thời điểm dừng nghiên cứu. Qua kết quả cho thấy, điểm chất lượng cuộc sống tổng thể chấp nhận được.

Sự chèn ép của khối u thường là các trở ngại quá trình nuốt, điểm QoL theo EORTC QLQ - H&N35 gồm các biểu hiện vấn đề khi nuốt chất lỏng, nuốt thức ăn xay nhuyễn, thức ăn rắn và nghẹn khi nuốt. Bệnh nhân đến bệnh viện ở giai đoạn muộn, do vậy có các biểu hiện phù nề, khối u chèn ép vùng hạ họng thanh quản và cảm giác đau nhức. Nghiên cứu cho thấy điểm về cảm giác đau giảm từ  $11,6 \pm 10,5$  xuống còn  $5,7 \pm 7,1$  sau HTTr TC, và giảm xuống còn

6,5±8,0 sau hóa xạ trị và điểm QoL sau điều trị về nuốt từ 23,4 đến 54,5. Quá trình điều trị làm giảm kích thước khối u, giảm sự chèn ép của khối u lên các mô xung quanh, do vậy làm giảm các biểu hiện về đau. Điều này cho thấy hiệu quả quá trình điều trị trong việc giảm cơn đau vùng hạ họng thanh quản của phác đồ TC. Mặc dù điểm QoL về dấu hiệu đau trong nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc (2011). Trong nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc (2011), sau điều trị điểm trung bình QoL cảm giác đau miệng có điểm theo EORTC QLQ - H&N35 là 40,3 và các vấn đề nuốt giảm từ 65,2±17,8 ban đầu xuống còn 25,8±23,6 sau hóa trị, và 32,3±32,0 sau hóa xạ trị [12]. Sự khác biệt này là nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc trên đối tượng UT đầu cổ nói chung, trong khi của chúng tôi chỉ khu trú hạ họng thanh quản. Hơn thế nữa, thực tế là khối u hạ họng thanh quản trong nghiên cứu của chúng tôi sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng nuốt nhiều hơn là khối u vùng đầu cổ nói chung.

Quá trình điều trị, có thể gây ra các biểu hiện mùi hôi vùng tổn thương hạ họng. Tổn thương có thể gây ra sự thay đổi về vị giác, khứu giác. Mặt khác, quá trình hóa trị, xạ trị có thể gây ra các biểu hiện khô miệng, đắng miệng do vậy có thể ảnh hưởng đến sự cảm nhận của người bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm cảm nhận của người bệnh có sự tăng lên từ 0,8±3,6 lên 19,5±11,7 sau hóa trị bổ trợ trước và tăng lên 24,0±20,4 sau hóa xạ trị. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với tác giả Trần Bảo Ngọc (2011) điểm QoL sau điều trị vấn đề về ngửi, ném từ 23,4 đến 31,2 [12].

Thường thì đối với các phương pháp điều trị cắt hạ họng thanh quản cùng với nạo vét hạch truyền thống, bệnh nhân thường bị mất hoặc giảm khả năng nói do quá trình phẫu thuật. Cải thiện khả năng nói, giao tiếp là ưu việt của phác đồ điều trị bằng hóa chất bổ trợ trước. Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm các vấn đề về nói giảm từ 67,8±25,7, xuống còn 33,6±29,8 sau hóa trị trước, và 36,0±34,1 sau hóa xạ trị. Điểm vấn đề trong giao tiếp giảm từ

24,1±16,5 xuống còn 16,3±17,1 sau hóa trị trước, và 20,0±21,6 sau hóa xạ trị. So sánh điểm QoL. Kết quả chúng tôi thấp hơn so sánh với Trần Bảo Ngọc (2011) điểm nói chuyện sau điều trị là 27,7 [12].

Biểu hiện ho trong nghiên cứu có xu hướng giảm rõ rệt qua quá trình điều trị, trong đó điểm vấn đề ho giảm từ 67,5±25,3 xuống 28,5±27,5 sau HTTr và 31,7±34,1 sau hóa xạ trị. Biểu hiện ho nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với Trần Bảo Ngọc (2011), sau điều trị điểm biểu hiện ho là 19,5 [12].

Trong khi các biểu hiện giảm tình dục, khô miệng, nước miếng dính nhầy và ho lại có sự tăng lên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

Quá trình hóa trị, hóa xạ trị thường gây ra các biểu hiện về khô miệng, nước bọt dính, nhầy. Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm vấn đề khô miệng từ chỗ không có trường hợp nào đến 8,9±16,7 sau HTTr và tăng lên 14,6±27,9 sau hóa xạ trị. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Trần Bảo Ngọc (2011) thấy điểm khô miệng 60,2, dính nước bọt 51,1 [12]. Điều này có thể do phác đồ hóa xạ trị TCF có tác dụng không mong muốn nhiều hơn là phác đồ TC trong nghiên cứu của chúng tôi.

Quá trình điều trị thường gây ra cảm giác mệt mỏi ở bệnh nhân, nghiên cứu cho thấy điểm cảm giác mệt mỏi tăng từ 41,5±19,4 lên 49,6±21,2 sau HTTr và 55,3±26,5 sau hóa xạ trị.

Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy nên biên soạn bộ câu hỏi căn cứ vào bộ câu hỏi nói trên để phù hợp với phong tục, tập quán Việt Nam.

*Như vậy, so với phác đồ TCF, phác đồ nghiên cứu của chúng tôi có các điểm QoL là tương đương. Đặc biệt là sử dụng hóa chất TC không phẫu thuật, bệnh nhân vẫn có thể giao tiếp được trong và sau khi điều trị. Điều này có ý nghĩa tích cực đối với người bệnh vì họ giao tiếp được với xã hội so với các trường hợp cắt thanh quản.*

***\*Đáp ứng khách quan hoá chất trước phác đồ TC kết hợp hóa xạ trị đồng thời***

*- Đáp ứng tổn thương qua hình ảnh CLVT*

Đường kính khối tổn thương là tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng thực thể theo RECIST trong đó việc xác định tỷ lệ đáp ứng bằng tỷ lệ % giảm đường kính khối tổn thương theo CLVT [118]. Nhìn chung đường kính lớn nhất của tổn thương có sự giảm rõ rệt qua HTTr và HXTĐT. Kết quả nghiên cứu cho thấy ban đầu đường kính trung bình khối tổn thương đích của các bệnh nhân là  $32,8 \pm 15,8$  mm. Sau HTTr đường kính giảm đường kính khối tổn thương giảm khoảng hơn 30% (còn  $20,0 \pm 14,1$  mm). Kết quả sau HXTĐT, thì đường kính khối tổn thương đã giảm gần 50% so với ban đầu, kích thước chỉ còn  $17,8 \pm 17,4$  mm.

*- Mức độ đáp ứng khách quan sau hóa trị bổ trợ trước*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau HTTr tỷ lệ đáp ứng là hoàn toàn là 2,4%, đáp ứng một phần là 75,6%, tổn thương không thay đổi 22%, không có trường hợp nào bệnh tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn bộ sau HTTr là 78%. Mức độ đáp ứng cao hơn so với Luciano de Souza Viana (2016) tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 5% (1 bệnh nhân), đáp ứng một phần 50% (10 bệnh nhân), không đáp ứng 30% (6 bệnh nhân) và tiến triển là 15% (3 bệnh nhân), tỷ lệ đáp ứng nói chung 55% [9]. Tuy nhiên, mức độ đáp ứng hoàn toàn của chúng tôi thấp hơn của Prakash B (2008) tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 65% và tỷ lệ đáp ứng một phần là 26%, tỷ lệ đáp ứng chung lên đến 91% [119].

**Bảng 4.1. So sánh tỷ lệ đáp ứng sau hoá chất trước**

Nghiên cứu	Phác đồ điều trị	Đáp ứng sau HTTr (%)		
		Hoàn toàn	Một phần	Toàn bộ
TAX 323 [5]	TCF (n=177)	8,5	59,3	67,8
	CF (n=181)	6,6	47,0	53,6
TAX 324 [6]	TCF (n=255)	17	55	72
	CF (n=246)	15	49	64
Pointreau Y[92]	TCF (n=110)	41,8	38,2	80
	CF (n=103)	30,1	39,1	59,2
de Souza Viana [9]	TC (Vết hạch) (n=20)	25	57,5	82,5
	TC(không vết hạch)(n=40)	5	50	55
Lauren C [117]	TCF (n=53)	9,4	75,5	85,9
	TC (n=90)	14,4	68,9	83,3
Cmelak AJ [108]	TC (n=44)	48	41	89
Dietz A[10]	TC (n=69)	5,1	64,2	69,4
<b>Chúng tôi</b>	<b>TC (n=41)</b>	<b>2,4</b>	<b>75,6</b>	<b>78</b>

So sánh mức độ đáp ứng khách quan hoàn toàn của các phác đồ điều trị UT thanh quản giai đoạn III và IV khác nhau thì phác đồ dùng trong nghiên cứu này TC cao hơn phác đồ CF và TPF nhưng lại thấp hơn so với phác đồ TCF [92],[5],[120]. Pointreau (2009) đã sử dụng phác đồ TCF cho HTTr và đạt tỷ lệ đáp ứng chung là 80%. Tác giả cũng đồng thời sử dụng phác đồ CF trong điều trị nhưng tỷ lệ đáp ứng chỉ đạt 59,2% [92]. Nghiên cứu TAX 323 cũng có kết quả tương tự đối với phác đồ CF, tỷ lệ đáp ứng chung sau HTTr chỉ là 54% [5]. Phác đồ TPF được dùng cho 44 BN UT đầu cổ ở giai đoạn ranh giới giữa việc chỉ định phẫu thuật và không phẫu thuật cho kết quả hóa trị trước TPF là 73,1%, cao hơn một chút so với phác đồ CF nhưng vẫn thấp hơn phác đồ TC dùng trong nghiên cứu này. Có thể là do các BN trong nghiên

cứu này hầu hết ở giai đoạn IV và quá trình điều trị phụ thuộc vào sức khỏe của người bệnh. Hơn thế nữa có thể do thể lực của người Việt Nam thấp hơn so với người châu Âu hoặc châu Mỹ.

*Như vậy, tỷ lệ đáp ứng khối tổn thương sau hóa trị bổ trợ so sánh với TAX 323 thì gần tương đương với phác đồ TCF, và cao hơn phác đồ CF.*

*- Mức độ đáp ứng khách quan sau hóa xạ trị đồng thời*

**Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ đáp ứng sau hoá chất trước phối hợp HXTĐT**

Nghiên cứu	Phác đồ điều trị	Đáp ứng sau HXTĐT (%)		
		Hoàn toàn	Một phần	Toàn bộ
TAX 323 [5]	TCF (n=177)	33,3	39,0	72,3
	CF (n=181)	19,9	38,7	58,6
Hitt [89]	TCF (n=189)	80	10	98
	CF (n=193)	59	8	67
de Souza Viana [9]	TC (vét hạch) (n=20)	70	15	85
	TC (không vét hạch)(n=40)	30	20	50
Dietz A[10]	TC (n=69)	7,2	71	78,2
<b>Chúng tôi</b>	<b>TC (n=41)</b>	<b>9,8</b>	<b>51,2</b>	<b>61</b>

Luciano de Souza Viana (2016), đáp ứng hoàn toàn đến 70% ở nhóm BN nạo vét hạch và 30% nhóm bệnh nhân không nạo vét hạch trước đó [9].

Như vậy, nếu so sánh với cùng phác đồ TC trong nghiên cứu của các tác giả khác thì tỷ lệ đáp ứng với khối u trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Điều này có thể khác biệt do vị trí UT khác nhau nên ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng. Cũng có thể bệnh nhân của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn hơn, quá

trình điều trị phải cân nhắc đến yếu tố sức khỏe của người bệnh nên giảm khả năng đáp ứng.

Nghiên cứu TAX 323 ở bệnh nhân giai đoạn III, IV cho thấy đáp ứng sau HXTĐT nhóm điều trị TCF là 72% (CR là 33,3%, PR là 39%), nhóm điều trị CF là 59% (CR là 19,9%, PR là 38,7%) [5]. Tuy nhiên, kiểm soát tại chỗ/tại vùng là một mục tiêu chính, đặc biệt với các trường hợp bệnh giai đoạn muộn. Liên quan đến HTTr, có vẻ các thuốc nhóm taxane có thể tăng tỷ lệ đáp ứng so với các phác đồ cổ điển cisplatin và fluorouracil, mặc dù lịch trình tốt nhất vẫn chưa được xác định. Và tương tự như vậy, các tác dụng không mong muốn khi kết hợp điều trị vẫn không rõ ràng từ các nghiên cứu. Mặc dù HXTĐT ở trước thời điểm nghiên cứu này là phương pháp điều trị tiêu chuẩn trong UT HHTQ giai đoạn không mổ được, song một số câu hỏi vẫn chưa có câu trả lời. Đó là hóa chất tốt nhất và lịch trình xạ trị tốt nhất? Vì vậy nghiên cứu của chúng tôi với mong muốn thử nghiệm ngẫu nhiên chứng minh taxane kết hợp với cisplatin hiệu quả hơn hóa trị platin kết hợp với xạ trị. Do đó, liệu pháp HXTĐT đồng thời theo sau HTTr đã có nhiều hứa hẹn và dữ liệu cho thấy rằng cách tiếp cận này có thể ưu việt hơn HXTĐT đồng thời đơn thuần.

*Như vậy, tỷ lệ đáp ứng sau HXTĐT của chúng tôi tương đương với phác đồ TCF của TAX 323, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ đáp ứng là cao hơn so với với các nghiên cứu sử dụng phác đồ CF.*

#### **4.1.3. Tác dụng không mong muốn của hoá chất trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời**

##### ***\*Tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết***

Mức bạch cầu bình thường khi có giá trị trên 4,5m/l sau HTTr trung bình lượng bạch cầu là  $8,7 \pm 3,7$  g/l, mức lớn nhất là 23,7 g/l, mức nhỏ nhất là 4,1g/l. Sau điều trị HXTĐT lượng bạch cầu là  $6,7 \pm 3,3$  g/l, mức nhỏ nhất là 1,9 g/l, mức lớn nhất là 15,9. Như vậy, sau HXTĐT số lượng bạch cầu một số bệnh nhân giảm đáng kể, tuy vậy trung bình số lượng bạch cầu nói chung vẫn nằm



trong giới hạn bình thường. Đó cũng chính là kết quả của quá trình chuẩn bị hóa trị bằng các thuốc tăng bạch cầu cũng như theo dõi sát điều trị nhằm sử trí tác dụng không mong muốn.

Mức hồng cầu bình thường khi có giá trị 4,0 T/L. Mức hồng cầu sau HTTr là  $4,1 \pm 0,5$  T/L giá trị lớn nhất là 5,7 T/L, giá trị nhỏ nhất là 3,2 L/L. Sau HXTĐT là  $3,8 \pm 0,7$ , mức nhỏ nhất là 2,7 T/L, mức lớn nhất 5,9 T/L. Có thể thấy hồng cầu giảm đi đáng kể trong quá trình HTTr phác đồ TC, đặc biệt là sau HXTĐT. Thiếu máu là tình trạng khá phổ biến dẫn đến kéo dài quá trình điều trị.

Mức tiểu cầu bình thường phải đạt trên 150 G/L. Kết quả nghiên cứu cho thấy lượng tiểu cầu sau HTTr là  $287,7 \pm G/L$ , mức nhỏ nhất là 110 G/L, mức lớn nhất là 546 G/L. Sau HXTĐT mức tiểu cầu trung bình là  $245,2 \pm 103,4$  G/L, giá trị nhỏ nhất là 49 G/L, mức lớn nhất là 461 G/L. Như vậy, mặc dù có sự giảm tiểu cầu sau HTTr và HXTĐT, tuy nhiên các kết quả thu được là mức độ giảm nhẹ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy là lượng giảm bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu trong 2 giai đoạn sau HTTr và sau HXTĐT phác đồ TC là có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Điều này cho thấy là giai đoạn HXTĐT mức độ tác dụng không mong muốn tăng lên nhiều so với giai đoạn HTTr.

Dòng Neutrophil mức bình thường là từ 2,1-6,1 ( $10^3/uL$ ), sau HTTr lượng Neutrophil là  $4,6 \pm 2,9$ , sau HXTĐT lượng neutrophil là  $4,5 \pm 2,7$  ( $10^3/uL$ ), dù có sự giảm Neutrophil, tuy nhiên mức độ giảm là không đáng kể giữa HTTr và HXTĐT ( $p > 0,05$ ). Mặc dù vậy, cũng có một số bệnh nhân giảm bạch cầu dưới mức 2,1 ( $10^3/uL$ ). Như vậy, từ kết quả cho thấy Neutrophil trong HTTr phác đồ TC chỉ giảm nhẹ trong quá trình điều trị.

Dòng Lymphocyte bình thường ở mức 1,3-3,5 ( $10^3/uL$ ). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau HTTr Lymphocyte ở mức trung bình  $2,7 \pm 0,8$  ( $10^3/uL$ ), giá trị nhỏ nhất là 1,20 ( $10^3/uL$ ), giá trị lớn nhất là 4,40

( $10^3/uL$ ). Sau HXTĐT mức Lymphocyte giảm đáng kể còn  $1,2 \pm 0,7$  ( $10^3/uL$ ), giá trị lớn nhỏ nhất là 0,4 ( $10^3/uL$ ) giá trị lớn nhất là 4 ( $10^3/uL$ ). Sự khác biệt trung bình giữa lượng Lymphocyte sau HTTr và sau HXTĐT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Kết quả nghiên cứu cho thấy sau HXTĐT thì tác dụng không mong muốn lên dòng Lymphocyte là rất lớn.

Dòng Monocyte bình thường là trên 0,3 ( $10^3/uL$ ), sau HTTr lượng Monocyte trung bình là  $1,1 \pm 0,7$  ( $10^3/uL$ ) giá trị lớn nhỏ nhất là 0,31 ( $10^3/uL$ ), giá trị lớn nhất là 3,2 ( $10^3/uL$ ), sau HXTĐT monocyte trung bình là  $0,7 \pm 0,3$ , giá trị nhỏ nhất là 0,1, giá trị lớn nhất là 1,5. Có sự giảm bạch cầu Monocyte giữa giai đoạn HTTr và HXTĐT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,00$ ). Mặc dù không có mức giảm Monocyte xuống mức báo động, tuy vậy kết quả nghiên cứu cũng minh chứng là có tác dụng không mong muốn tác động lên dòng bạch cầu Monocyte.

Thực tế trong điều trị, cũng có một số ít bệnh nhân giảm bạch cầu. Điều đó cũng là nguyên nhân của một số nhiễm trùng cơ hội như tiêu chảy, viêm da, và các bệnh nhiễm trùng cơ hội khác. Tuy vậy, hầu hết các bệnh nhân trong quá trình điều trị cũng đã được chỉ định sử dụng các loại thuốc tăng bạch cầu. Điều này cũng góp phần đáng kể trong việc giảm bạch cầu ở người bệnh.

**\* Giảm các chỉ số máu theo tiêu chuẩn CTCAE v3.0**

*Chỉ số bạch cầu:* Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau HTTr, không có trường hợp nào giảm bạch cầu nói chung. Đến giai đoạn sau HXTĐT lượng giảm bạch cầu là 17,1%, trong đó độ 1 chiếm 9,8%, độ 2 chiếm 4,9%, độ 3 chiếm 2,4%.

Kết quả của chúng tôi thấp hơn của Trần Bảo Ngọc sử dụng phác đồ TCF, trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu sau HTTr và HXTĐT lần lượt là 51,3% (59 BN) và 59,1% (68 BN). Trong đó, tỷ lệ hạ bạch cầu mức độ nặng ( $\geq$  độ 3) cao hơn sau HTTr (với 8 BN, chiếm 7%) so với 3 BN (2,6%) sau HXTĐT [12].

Tỷ lệ hạ bạch cầu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn của Ngô Thanh Tùng (2011) cho tỷ lệ hạ bạch cầu là 43,4% (độ 3, độ 4 chiếm 5%), hạ bạch cầu hạt 28,3% (3,3% độ 3) [11]

Đối với dòng Lymphocyte ở giai đoạn sau HTTr, tác dụng không mong muốn không giảm, tuy nhiên đến sau HXTĐT tỷ lệ giảm là 51,2%, trong đó độ 1 là 14,6%, độ 2 là 29,3%, độ 3 là 7,3%. Kết quả có sự khác biệt khi so sánh với Luciano de Souza Viana (2016) cho thấy tỷ lệ giảm bạch cầu lymphocyte ở giai đoạn sau HTTr là 1,7% (1 bệnh nhân) ở độ 4. Sau HXTĐT tỷ lệ giảm Lymphocyte là 24,5% , trong đó mức độ 2 là 14%, mức độ 3 là 10,5% [9].

Dòng Neutrophil sau HTTr giảm 7,3%, trong đó độ 1 là 4,9% và độ 3 là 2,4%. Sau HXTĐT dòng Neutrophil có tỷ lệ giảm là 14,6%, trong đó độ 1 là 7,3%, độ 2 là 4,9%, độ 3 là 2,4%. Theo Souza Viana và các cs (2016) sau hóa trị TC tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính là 10,1% trong đó độ 1 chiếm đa số với 6,7%, độ 2 và độ 3 cùng chiếm tỷ lệ 1,7% [9]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Prakash B (2008) sử dụng phác đồ paclitaxel và carboplatin HTTR sau đó HXT cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính là 5/12 bệnh nhân [119].

Mức độ giảm bạch cầu trung tính trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Lauren C (2014). Tác giả so sánh giữa 2 phác đồ HXTĐT carboplatin–paclitaxel và docetaxel–cisplatin–5-flurouracil thấy tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính dẫn đến hoãn điều trị 7,5% ở nhóm docetaxel–cisplatin–5-flurouracil so với 23,3% ở nhóm carboplatin–paclitaxel [117].

Giảm bạch cầu Neutrophil trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu TAX 323, trong đó sau hóa chất tác dụng không mong muốn nhóm CF là 52,5%, nhóm TCF là 76,9% [5].

*Chỉ số hồng cầu:* Nhìn chung có sự giảm chỉ số hồng cầu ở mức độ nhẹ, tuy vậy tỷ lệ giảm hồng cầu lại cao. Kết quả cho thấy sau HTTr có đến 39,0%

bệnh nhân giảm hồng cầu độ 1, và sau HXTĐT có 65,8% bệnh nhân giảm hồng cầu độ 1. Giảm Hb trong nghiên cứu của chúng tôi có ở hầu hết bệnh nhân với 92,6% sau HTTr và 87,8% sau HXTĐT. Kết quả này có sự khác biệt so với Luciano de Souza Viana (2016) thấy sau hóa trị TC tỷ lệ thiếu máu là 1,7% (1 bệnh nhân), sau HXTĐT tỷ lệ thiếu máu là 36,7%, trong đó mức độ 2 là 35%, mức 3 là 1,7% [9].

Thử nghiệm TAX 323 cho thấy thiếu máu của nhóm CF là 12,8%, nhóm TCF là 9,2%. Nhóm TAX 323 không đưa ra mức độ thiếu máu cũng như cách đánh giá thiếu máu [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Ngô Thanh Tùng (2011) tỷ lệ giảm hemoglobin phác đồ xạ trị cisplatin là 61,6% (trong đó 48,3% độ 1 và 13,3% độ 2) [11].

*Chỉ số tiểu cầu:* Trong nghiên cứu của chúng tôi sau HTTr là 4,9% và tất cả đều ở độ 1, sau HXTĐT là 19,5% trong đó độ 1 là 14,6%, độ 2 và độ 3 đều chiếm 2,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung cao hơn so với Luciano de Souza Viana (2016) sau hóa trị TC không có biểu hiện giảm tiểu cầu, sau HXTĐT tỷ lệ giảm tiểu cầu là 3,4% trong đó giảm mức 2 và mức 3 đều chiếm 1,7% [9].

Phác đồ TCF và CF trong nghiên cứu TAX 32 thấy giảm tiểu cầu tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Theo TAX 323, tỷ lệ giảm tiểu cầu nhóm TCF là 41,6% và nhóm CF là 22,9% [5]

Nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với Ngô Thanh Tùng (2011) giảm tiểu cầu phác đồ hóa xạ trị cisplatin là 10% [11]. Thực tế, nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng có hóa xạ trị, trong khi nghiên cứu của chúng tôi kết hợp HTTr sau đó HXTĐT, do vậy ác dụng không mong muốn có thể khác nhau. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ được chỉ định dùng thuốc nâng bạch cầu, hồng cầu hoặc truyền máu chỉ khi số liệu trong các xét nghiệm cho

phép. Trong thời gian HXTĐT đồng thời, tỷ lệ tác dụng không mong muốn hệ tạo huyết cao hơn không đáng kể trong thời gian HTTr.

**\* Tác dụng không mong muốn lên gan, thận và vài chỉ số sinh hoá máu**

Mặc dù là phác đồ hóa trị rồi hóa xạ trị kéo dài, song tác dụng không mong muốn cấp tính với chức năng gan, thận của chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ thấp, có lẽ do việc lựa chọn BN và quá trình chuẩn bị tốt, nên các BN có thể có tác dụng không mong muốn chấp nhận được.

*- Tác dụng không mong muốn lên chức năng gan*

Nghiên cứu cho thấy tăng AST sau HTTr là 4,9%, trong đó tất cả đều mức độ 1, tăng AST sau HXTĐT, tỷ lệ không đổi và tất cả đều mức độ 1. Như vậy sau HTTr mức tăng AST là cao hơn so với sau HXTĐT phác đồ TC.

Tăng ALT sau HTTr là 9,8%, trong đó 7,3% ở mức độ 1 và 2,4% ở mức độ 2, sau HXTĐT ALT tăng giảm còn 7,3% trong đó mức độ 1 là 4,9%, mức độ 2 là 2,4%.

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một chút so với phác đồ TCF trên đối tượng UT đầu cổ giai đoạn III, IV của Trần Bảo Ngọc (2011). Tác dụng không mong muốn lên gan với mức tăng AST/ALT là 4,3% sau HTTr và sau HXTĐT giảm còn 2,6% [12]. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của Ngô Thanh Tùng (2011) với phác đồ xạ trị tỷ lệ AST độ 1 là 6,7%, tỷ lệ ALT là 11,7% độ 1 [11]

*- Tác dụng không mong muốn lên chức năng thận*

Ure tăng sau HTTr có 3 bệnh nhân ở mức độ 1 chiếm 7,3%, tăng ure sau HXTĐT giảm còn 1 bệnh nhân ở mức độ 1 chiếm 2,4%. Như vậy tỷ lệ tăng ure là thấp và số lượng tăng cũng ít.

Creatinine tăng sau HTTr là 7,3%, trong đó toàn bộ bệnh nhân ở mức độ 1. Tuy nhiên mức tăng Creatinine sau HXTĐT giảm còn có 1 bệnh nhân ở mức độ 1 chiếm 2,4%. Như vậy là Creatinine sau HTTr cao hơn sau HXTĐT. Có thể khi đó cơ thể người bệnh đã thích nghi với Tác dụng không mong

muốn lên chức năng thận. Thận đào thải tốt hơn do quá trình chuẩn bị chu đáo trước khi điều trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn khi so sánh với phác đồ TCF của Trần Bảo Ngọc (2011), trong đó Tác dụng không mong muốn thận (urea/creatinin) sau HTTr là 16,5% và sau HXTĐT là 21,7% [12].

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Ngô Thanh Tùng (2011) sau hóa xạ trị cisplatin tỷ lệ tăng ure độ 1 là 1,7% [11].

*- Tác dụng không mong muốn lên một vài chỉ số sinh hoá máu*

Giảm ion K<sup>+</sup>, sau giai đoạn HTTr có 14,6% bệnh nhân giảm ion K<sup>+</sup>, trong đó tất cả đều là mức độ 1, sau giai đoạn HXTĐT, giảm ion K<sup>+</sup> là 12,2%. Như vậy ion K<sup>+</sup> giữa giai đoạn sau HTTr và sau HXTĐT là gần tương đương nhau.

Giảm ion Na<sup>+</sup>, sau HTTr giảm ion Na<sup>+</sup> chiếm 12,2% trong đó 9,8% là ở mức độ 1, mức độ 2 chiếm 2,4%. Sau HXTĐT tỷ lệ giảm ion Na<sup>+</sup> là 9,8%, trong đó toàn bộ bệnh nhân ở mức độ 1. Việc giảm ion Na<sup>+</sup> có thể là kết quả của một số bệnh nhân tiêu chảy trong quá trình điều trị.

Tăng acid uric máu, sau HTTr là 12,2%, tất cả đều ở mức độ 1, sau HXTĐT mức acid uric giảm còn 4,9%, tất cả bệnh nhân đều ở mức độ 1.

Tăng glucose sau HTTr là 12,2%, trong đó độ 1 là 2,4%, độ 2 là 9,8%. Sau HXTĐT mắc tăng glucose là 26,8%, trong đó toàn bộ bệnh nhân ở mức độ 1. Sau HXTĐT, mặc dù tỷ lệ tăng là cao hơn, tuy vậy mức độ nghiêm trọng lại giảm so với giai đoạn sau HTTr.

*\* Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết*

*Nôn/buồn nôn:* Nghiên cứu cho thấy sau HTTr tỷ lệ nôn là 7,3%, buồn nôn là 29,3%. Sau HXTĐT tỷ lệ nôn là 12,2%, tỷ lệ buồn nôn là 39,0% Như vậy, giai đoạn hóa xạ trị tỷ lệ nôn cao hơn giai đoạn HTTr. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi so sánh với tác giả Luciano de Souza Viana (2015) cho thấy giai đoạn hóa trị TC tỷ lệ nôn/buồn nôn là 25%, trong đó mức 1 là 21,7%

mức 2 là 3,3%; Khi HXTĐT tỷ lệ buồn nôn là 47,3% trong đó mức 1 chiếm 40,3%, mức 2 chiếm 7% [9]. Nghiên cứu với phác đồ TCF tỷ lệ nôn/buồn nôn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Pointreau Y tỷ lệ Tác dụng không mong muốn trong điều trị UT thanh quản (không phẫu thuật nạo vét hạch) sau hóa chất là của phác đồ TCF là 44,4% (độ 1 là 40,7%, độ 2 là 3,7%), của phác đồ CF là 44,1% (độ 1 là 40,2% và độ 2 là 3,9%) [92]. So sánh với Ngô Thanh Tùng (2011) sử dụng phác đồ hóa xạ cisplatin tỷ lệ nôn là 11,7% (độ 1 là 5%, độ 2 là 6,7%), tỷ lệ buồn nôn là 20% (độ 1 là 13,3%, độ 2 là 6,7%) [11].

*Viêm miệng:* Sau HTTr TC tỷ lệ viêm miệng trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,9% tất cả đều ở mức độ 1, sau HXTĐT tỷ lệ viêm miệng là 12,2% tất cả đều ở mức độ 1. Viêm niêm mạc miệng là triệu chứng nổi bật nhất trong các biến chứng ngoài hệ tạo huyết. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt đôi chút so với kết quả của Luciano de Souza Viana (2016): Tỷ lệ viêm miệng sau HTTr TC là 0%, sau giai đoạn HXTĐT tỷ lệ viêm miệng là 45,5%, trong đó ở mức độ 1 chiếm 26,3%, mức độ 2 chiếm 17,5%, mức độ 3 chiếm 1,7% [9]. Nguyên nhân có thể do tác dụng không mong muốn của quá trình xạ trị vào vùng khoang miệng. Theo nghiên cứu của Prakash B (2008) phác đồ HXTĐT tuần tự paclitaxel và carboplatin cho thấy: sau khi HXTĐT, cơ thể mất nước, tỷ lệ gặp là 40% bệnh nhân [119].

Nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với Trần Bảo Ngọc (2011) tỷ lệ viêm niêm mạc miệng độ I, II, III lần lượt là 36,5%; 33,0% và 0,9% [12]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn so với Ngô Thanh Tùng (2011) viêm niêm mạc độ I, II, III, IV với lần lượt là 3,3%; 71,7%; 23,3% và 1,7% [11]. Các tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết đều ở mức độ kiểm soát được do BN nhận sự chăm sóc điều trị sớm tại viện. Tại nghiên cứu thử nghiệm của Hitt (2005), tỷ lệ viêm niêm mạc họng miệng cao hơn nhiều ở nhóm sử dụng phác đồ CF do liều 5-FU cao hơn so với liều ở nhóm TCF, từ đó các BN bị trì hoãn thời gian điều trị do tác dụng không mong muốn [89].

*Tiêu chảy:* Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau giai đoạn HTTr TC không có bệnh nhân tiêu chảy, sau giai đoạn HXTĐT tỷ lệ tiêu chảy chiếm 12,2%, tất cả đều ở mức độ 1. Kết quả chúng tôi tương tự khi so sánh với Luciano de Souza Viana (2016) thì tỷ lệ tiêu chảy chiếm 5% sau HTTr và sau HXTĐT là 5,2%, tất cả các trường hợp này cũng đều tiêu chảy mức độ 1 [9].

Thực tế thì sau HTTr và HXTĐT thì khả năng miễn dịch cơ thể giảm, và do vậy các bệnh nhiễm trùng cơ hội tăng lên. Theo nghiên cứu của Prakash B (2008) cho thấy tỷ lệ mắc Candidiasis chiếm 9/22 bệnh nhân sau điều trị phác đồ paclitaxel và carboplatin HTTr sau đó HXT [119]. Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của Ngô Thanh Tùng (2011) với phác đồ xạ trị cisplatin thì tỷ lệ tiêu chảy là 1,7% [11]. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Wang HW (2017) phác đồ hoá chất TPF ở bệnh nhân UT đầu cổ có tới 16% tiêu chảy và 13,5% nhiễm khuẩn [120].

*Rụng tóc:* Tỷ lệ rụng tóc trong nghiên cứu của chúng tôi sau HTTr là 75,6% tất cả đều ở mức độ 1, sau HXTĐT tỷ lệ rụng tóc là 78% tất cả đều ở mức độ 1. Kết quả của chúng tôi tương tự với Luciano de Souza Viana (2015) rụng tóc sau HTTr là 75% và sau HXTĐT tỷ lệ là 70,1% [9]. Và cao hơn nhiều so với nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng (2011), trong đó tỷ lệ rụng tóc là 3,3% [11].

Những gợi ý từ các nghiên cứu ở nước ngoài đã gợi mở một hướng nghiên cứu mới tại Việt Nam vì thực tế hiện nay các nghiên cứu về chăm sóc điều trị để tăng chất lượng cuộc sống của người bệnh chưa được quan tâm đúng mức.

#### **4.1.4. Theo dõi di căn và sống thêm sau điều trị**

##### **\* Theo dõi di căn**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tổng số 41 bệnh nhân, trong quá trình theo dõi phát hiện 11 trường hợp (chiếm 26,8%) di căn sau HTTr và HXTĐT.

Tỷ lệ di căn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Luciano de Souza Viana (2016) là 5% [9].



Nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn một chút so với Prakash B. Chougule (paclitaxel và carboplatin) có tỷ lệ di căn là 21% (9/43 bệnh nhân) [119].

Tuy nhiên, tỷ lệ di căn của chúng tôi cao hơn của Ngô Thanh Tùng (2011) với phác đồ hóa xạ đồng thời dùng cisplatin là 13,3% [11]. Do số bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn muộn hơn.

Vị trí di căn thường ở những cơ quan có tình trạng tưới máu nhiều và kề cận với vị trí UT nguyên phát. Điều này giải thích di căn phổi chiếm 1 nửa số bệnh nhân bị di căn, tiếp đến là UT sàn miệng, trung thất, thực quản, nền sọ và gan, xương. Theo Ngô Thanh Tùng (2011), tỷ lệ di căn phổi chiếm 1 nửa số bệnh nhân UT hạ họng thanh quản điều trị ngay bằng phác đồ HXTĐT cisplatin [11].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy ở các trường hợp phát hiện di căn, thời gian di căn trung bình là 33,99 tháng (95%CI 26,4- 41,56), sai số chuẩn là 3,87.

**\* Theo dõi sống thêm**

- *Tỷ lệ tử vong:*

41 trường hợp được theo dõi trong quá trình nghiên cứu. Số còn sống là 13 người (chiếm 31,7%), trong đó 4 người còn sống không bệnh (chiếm 9,8%) và 9 người còn sống có bệnh chiếm (21,9%).

Nghiên cứu trên bệnh nhân UT HHTQ được điều trị bảo tồn thanh quản bằng HXTĐT phác đồ TC của Andreas Dietz (2009) thấy tỷ lệ sống sau 36 tháng là 43%, tương ứng với tỷ lệ tử vong sau 36 tháng là 57% [10]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tử vong cao hơn có thể do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn hơn, giai đoạn III và IV, trong đó giai đoạn IV chiếm đa số (với 95,1%), trong khi của tác giả Andreas Dietz giai đoạn II chiếm 12,5% ở UT thanh quản và 6,4% ở UT hạ họng; giai đoạn III 37,5% UT thanh quản và 22,5% ở UT hạ họng, ở giai đoạn IV 50% ở UT thanh quản và 70,9% ở UT hạ họng [10].

Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với Luciano de Souza Viana (2015) trong đó 15% sống và 85% tử vong sau 3 năm theo dõi, toàn bộ 15% bệnh nhân sống thêm này đều là bệnh nhân sống thêm tiến triển. Cũng theo Luciano de Souza Viana (2016), cho thấy vai trò quan trọng của phẫu thuật khối u trong đó tỷ lệ sống thêm nhóm được phẫu thuật khối u là 62,5% cao hơn hẳn so với nhóm không được phẫu thuật ( $p < 0,001$ ) [9]. Thực tế các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi vị trí là UT HHTQ, trong khi các nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2016) là UT đầu cổ nói chung (có cả UT HHTQ), các bệnh nhân UT đều ở giai đoạn muộn do vậy điều trị chủ yếu là nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Kết quả nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2015) có tỷ lệ sống cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả là một số bệnh nhân có phẫu thuật ở giai đoạn sớm, trong khi kết quả nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân UT HHTQ không có khả năng phẫu thuật và được chỉ định dùng HTTr. Cũng theo tác giả, trong số các bệnh nhân sống không tiến triển, được theo dõi trung vị 23 tháng đối với bệnh nhân phẫu thuật khối u và 8 tháng với những bệnh nhân không được phẫu thuật khối u. Nguy cơ ở nhóm không được phẫu thuật cao hơn so với nhóm được phẫu thuật ( $HR=2,81$ ; 95%  $CI=1,48-5,33$ ;  $p=5,002$ ) [9].

So sánh với Prakash B (2008) ở phác đồ HTTr sau đó HXTĐT (paclitaxel và carboplatin), kết quả nghiên cứu cho thấy sau 3 năm theo dõi (49 tháng) tỷ lệ còn sống 19/44 bệnh nhân tương đương với 43,2%, tỷ lệ tử vong tương ứng là 56,8%, trong đó chết nguyên nhân do UT chiếm 20/43 bệnh nhân tương đương với tỷ lệ 46,5% [119]. Chúng ta cũng biết: carboplatin và cisplatin đều là nhóm tác nhân platinum-based antineoplastic, do vậy chúng cũng có những tác động giống nhau lên quá trình sao chép và sửa chữa gen. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ sống sau 36 tháng (12,2%) tương tự khi so sánh với phác đồ HXTĐT của Ngô Thanh Tùng (2011) trên bệnh nhân

UT HHTQ giai đoạn III, IV, kết quả cho thấy tỷ lệ sống sau 36 tháng là 14%, trong đó sống không bệnh là 5% [11]

Có thể thấy tỷ lệ sống thêm giảm theo giai đoạn bệnh, trong khi giai đoạn III sống thêm là 1/2 bệnh nhân, giai đoạn IVa là 10/23 bệnh nhân, giai đoạn IVb là 2/16 bệnh nhân. Điều đó cho thấy phát hiện sớm và điều trị kịp thời bệnh nhân ở giai đoạn sớm sẽ góp phần giảm tỷ lệ tử vong cho bệnh nhân.

**Bảng 4.3. So sánh tỷ lệ và thời gian sống thêm của phác đồ HTTr kết hợp HXTĐT theo dõi sau 3 năm**

Nghiên cứu	Phác đồ điều trị	Tỷ lệ sống thêm (%)	Sống thêm (trung bình tháng)
TAX 323 [5]	TCF (n=177)	37	18,8
	CF (n=181)	26	14,5
TAX 324 [6]	TCF (n=255)	62	71
	CF (n=246)	48	30
Pointreau Y [92]	TCF (n=110)	58	18,8
	CF (n=103)	44	14,5
de Souza Viana [9]	TC (vét hạch) (n=20)	62,5	23
	TC (không vét hạch)(n=40)	12,5	8
<b>Chúng tôi</b>	<b>TC (n=41)</b>	<b>31,7</b>	<b>20,2</b>

- Nguyên nhân tử vong chính:

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguyên nhân tử vong chính do suy kiệt chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,4% số bệnh nhân, tiếp đến là do di căn với 35,7%, do tái phát chiếm 17,9%. So sánh với Ngô Thanh Tùng (2011) qua việc điều trị hóa xạ cisplatin ở bệnh nhân UT HHTQ cho thấy nguyên nhân tử vong chính do bệnh tiến triển chiếm 38,5%; tái phát 15,4%; di căn 15,4%; suy kiệt 20,5% [11]. Thực tế qua theo dõi cho thấy đa phần các trường hợp bệnh

nhân UT HHTQ thường kém ăn, thường phải ăn cháo, sũa hoặc đặt ống thông. Người bệnh không thể ăn thức ăn rắn vì đau họng, khó nuốt, nuốt nghẹn. Nhiều trường hợp ghi nhận cho thấy bệnh nhân có những biểu hiện khó thở, thở khò khè và thường mất ngủ. Đây có thể là những nguyên nhân dẫn tới sự suy kiệt và tử vong. Như vậy, với bệnh nhân UT HHTQ khi điều trị phác đồ TC thì cần có sự chăm sóc về dinh dưỡng đặc biệt, bên cạnh đó cần quan tâm chăm sóc đảm bảo thông thoáng đường hô hấp. Đảm bảo thể trạng tốt cho người bệnh chính là giảm được nguy cơ tử vong.

*- Thời gian sống thêm:*

Thời gian sống thêm sau 12 tháng là 36,6%, sau 24 tháng là 22% và sau 36 tháng là 12,2%. Có thể thấy tỷ lệ tử vong cao trong 12 tháng khi bệnh nhân bắt đầu điều trị (chiếm đến 63,4%), tuy nhiên từ sau 12 tháng trở đi, tỷ lệ tử vong là ít hơn. So sánh với nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng (2012) cho thấy tỷ lệ sống sau 12 tháng là 77%, sau 18 tháng là 44%, sau 24 tháng là 33% và sau 36 tháng là 14% [11]. Như vậy với tác giả Ngô Thanh Tùng thì 12 tháng đầu tử vong ít hơn, nhưng sau 12 tháng thì tỷ lệ tử vong là rất cao. Thời gian sống thêm trung bình trong nghiên cứu này là 20,2 tháng (95%CI 20,2-25,6), trung vị là 10,1 tháng, sự cách biệt về trung bình và trung vị lớn do có một số bệnh nhân thời gian sống thêm rất cao (49,3 tháng) và vẫn còn đang sống. Thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2015), thời gian sống thêm trung vị là 13 tháng [9]. Điều này được giải thích do các bệnh nhân trong nghiên cứu đều ở giai đoạn muộn, nguy cơ tử vong cao đặc biệt đối với những bệnh nhân có khối u lan rộng làm cho bệnh nhân không thể ăn uống được, cũng như cản trở việc hô hấp bình thường. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân đáp ứng tốt, khối tổn thương thu nhỏ lại, làm cho bệnh nhân ăn uống trở lại được, ít bị cản trở hô hấp hơn, do vậy tỷ lệ tử vong giảm đi. Thực tế đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn, mặt khác tử vong có thể do tác dụng không

mong muốn của phác đồ. Điều này cho thấy phác đồ hóa chất trước TC, điều trị hóa xạ trị tiếp sau như trong nghiên cứu của chúng tôi là an toàn hơn.

## **4.2. MỘT VÀI YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ**

### **4.2.1. Một vài yếu tố liên quan đến hiệu quả hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời**

*\* Yếu tố liên quan đến đáp ứng chủ quan sau điều trị*

Phân tích cho thấy các yếu tố bao gồm giai đoạn N, giai đoạn T, giai đoạn bệnh, tiền sử uống rượu, hút thuốc, độ tuổi, tuân thủ HTTr, tuân thủ HXTĐT không ảnh hưởng đến đáp ứng chủ quan sau điều trị ( $p>0,05$ ). Qua kết quả phân tích trong nghiên cứu chúng tôi thấy các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng chủ quan sau HXTĐT gồm có thời gian từ lúc có biểu hiện đến khi nhập viện, PS khi nhập viện và đáp ứng chủ quan sau HTTr ( $p<0,05$ ).

Nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có biểu hiện đến khi nhập viện trên 3 tháng có nguy không đáp ứng chủ quan sau hóa xạ trị cao gấp 6,23 lần so với thời gian từ lúc có biểu hiện đến khi nhập viện dưới 3 tháng (95%CI 1,40-27,84). Kết quả này cho thấy vai trò của công tác phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Người bệnh phát hiện sớm sức khỏe thường tốt hơn và thường nhanh hồi phục hơn bệnh nhân phát hiện muộn.

Nghiên cứu thấy nhóm PS=1 khi nhập viện có nguy cơ không đáp ứng cơ năng sau HXTĐT cao gấp 5,75 lần so với PS=0 khi nhập viện (95%CI 1,04-34,01), kết này cũng khẳng định vai trò sức khỏe khi nhập viện có ảnh hưởng tới đáp ứng chủ quan trong suốt quá trình điều trị.

Nghiên cứu thấy đáp ứng chủ quan một phần sau HTTr có nguy cơ không đáp ứng chủ quan sau HXTĐT cao gấp 14 lần so với nhóm có đáp ứng cơ năng hoàn toàn sau HTTr (95%CI 1,40-27,84).

*Như vậy, tình trạng sức khỏe người bệnh là yếu tố quan trọng góp phần đảm bảo kết quả điều trị được tốt. Do đó, việc phát hiện và điều trị sớm có vai trò quan trọng góp phần đảm bảo kết quả điều trị được tốt hơn.*

**\* Yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan sau HTTr**

Phân tích kết quả trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy giai đoạn T, giai đoạn bệnh, độ tuổi, tiền sử uống rượu và hút thuốc, thời gian từ lúc có biểu hiện bệnh đến khi vào viện, tuân thủ HTTr không ảnh hưởng đến đáp ứng tổn thương theo RECIST ( $p > 0,05$ ).

Trong khi đó, toàn trạng (PS) khi bệnh nhân nhập viện có mối liên quan đến đáp ứng hình ảnh tổn thương sau HTTr theo RECIST ( $p < 0,05$ ), trong đó khi nhập viện PS=1 có nguy cơ không đáp ứng cao gấp 5,42 lần so với khi nhập viện PS=0 (95%CI 1,11-26,47). Từ kết quả của chúng tôi cho thấy vấn đề thể trạng bệnh nhân lúc nhập viện là vấn đề cần được quan tâm, cân nhắc khi tiến hành lựa chọn phác đồ, mặc dù TC ít tác dụng không mong muốn hơn TCF. Cũng có thể do cỡ mẫu còn thấp, do vậy việc tính toán xác định các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng của phác đồ TC còn chưa thực sự thuyết phục.

Nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2016), cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng trong điều trị gồm tuổi ( $p = 0,038$ ), giai đoạn T ( $p = 0,037$ ) và mức độ calcium ( $p = 0,038$ ). Các yếu tố khác liên quan đến bệnh nhân (giới, thể trạng và thuốc lá), khối u (u nguyên phát, mức độ u, giai đoạn N và tình trạng nhiễm HPV) và điều trị (chu kỳ hóa trị, cisplatin so với carboplatin) không có mối liên quan đến đáp ứng trong HTTr ( $p > 0,05$ ) [9].

Luciano de Souza Viana (2016), phân tích hồi quy logistic các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng sau HTTr phác đồ TC cho thấy chỉ có tình trạng phẫu thuật nạo vét hạch là có ý nghĩa thống kê đến đáp ứng với OR=3,86, 95%CI =1,17-12,81 [9]. Khác với nghiên cứu của chúng tôi là các đối tượng đều ở giai đoạn muộn, khối u lan rộng và được chỉ định ưu tiên HTTr, không còn chỉ định phẫu thuật.

*Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sức khỏe người bệnh khi nhập viện có vai trò quan trọng trong đáp ứng khối u sau hóa trị. Trên thực tế, sức khỏe người bệnh phụ thuộc một phần khả năng uống người*

*bệnh, khi khối u to thường làm giảm khả năng ăn uống. Qua đó cho thấy vai trò quan trọng của phát hiện sớm và can thiệp kịp thời và đảm bảo sức khỏe người bệnh trong quá trình điều trị.*

**\* Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả khách quan sau HXTĐT:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau điều trị HXTĐT, các yếu tố như giai đoạn N, giai đoạn T, giai đoạn bệnh, tiền sử uống rượu và hút thuốc, thời gian từ khi có biểu hiện đến khi vào viện, tuân thủ HTTr, tuân thủ HXTĐT, PS khi nhập viện, PS sau HTTr không ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng theo RECIST 1.1 ( $p > 0,05$ ).

Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đáp ứng khách quan sau HTTr, đáp ứng chủ quan sau hóa xạ trị có ảnh hưởng đến đáp ứng chung sau HXTĐT ( $p < 0,05$ ), trong đó bệnh nhân không đáp ứng khách quan sau giai đoạn HTTr thì có nguy cơ không đáp ứng tổn thương sau HXTĐT cao gấp 8,94 lần so với nhóm đáp ứng (95%CI 1,28-100,0); bệnh nhân không đáp ứng chủ quan sau hóa xạ trị có nguy cơ không đáp ứng khách quan sau hóa xạ trị cao gấp 16,13 lần so với nhóm có đáp ứng chủ quan (95%CI 3,24-80,22).

Tương tự với nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2016) cho thấy đáp ứng sau điều trị sau HTTr có ảnh hưởng đến đáp ứng sau HXTĐT ( $p < 0,001$ ) [9]. Tác giả cho rằng các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng sau HXTĐT còn có tình trạng phẫu thuật ( $p = 0,05$ ), giai đoạn T ( $p = 0,005$ ), giai đoạn N ( $p = 0,021$ ). Các yếu tố khác gồm mức độ điều trị (điều trị đầy đủ và không đầy đủ), giới tính không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với đáp ứng sau HXTĐT [9]. Nghiên cứu cho thấy phân tích đa biến hồi quy logistic các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng sau HXTĐT gồm có đáp ứng sau HXTĐT (OR=111,70, 95%CI=1,72-1857,28,  $p = 0,001$ ), giai đoạn T (T1-T3 với T4, OR=5,44, 95%CI 1,06-27,84,  $p = 0,042$ ) và giai đoạn N (N0-1, so với N2-3, OR=9,37, 95%CI =1,01-86,58,  $p = 0,049$ ) [9].

Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan sau HXTĐT trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như với phác đồ TCF của Trần Bảo Ngọc (2011). Trong đó tuổi, giới, thời gian phát hiện đến khi vào viện, hút thuốc và uống rượu, giai đoạn T, giai đoạn N, mô bệnh học không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê đến đáp ứng khách quan sau HXTĐT [12].

Nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng (2011) cho thấy các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị phác đồ xạ trị cisplatin bao gồm giai đoạn u, giai đoạn TNM, đặt xông dạ dày, PS, số ngày điều trị, số chu kỳ cisplatin ( $p < 0,05$ ) [11].

#### **4.2.2. Một vài yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong và sống thêm**

*\* Liên quan giữa tuân thủ điều trị với nguy cơ tử vong và ST*

Nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nguy cơ tử vong với tuân thủ HTTr và tuân thủ HXTĐT với kiểm định log-rank  $p < 0,005$ . Kết quả cho thấy nguy cơ tử vong nhóm kéo dài điều trị HTTr có nguy cơ tử vong cao gấp 6,57 lần (95%CI 2,26-18,98) so với nhóm tuân thủ điều trị HTTr. Nguy cơ tử vong nhóm kéo dài HXTĐT cao gấp 3 lần so với nhóm tuân thủ điều trị HXTĐT (95%CO 1,28-7,02).

Phân tích sống thêm cho thấy tuân thủ điều trị HTTr thời gian sống thêm trung bình là 22,6 tháng (95%CI 16,5-28,7), trung vị là 13,1 tháng cao hơn hẳn so với nhóm kéo dài điều trị HTTr trung bình 7,8 tháng, (95%CI 6,7-8,8), trung vị là 7,8 tháng. Phân tích sống thêm ở nhóm tuân thủ HXTĐT thời gian sống trung bình 25,0 tháng (95%CI 18,0-32,0) trung vị là 20,7 tháng, nhóm kéo dài HXTĐT thời gian sống trung bình 9,6 tháng (95%CI 8,7-10,5) trung vị là 9,7 tháng. Thực tế, khi điều trị một số bệnh nhân do một số lý do như sức khỏe suy nhược phải trì hoãn điều trị. Do vậy, bác sỹ phải chỉ định kéo dài điều trị. Việc điều trị HTTr và HXTĐT phụ thuộc vào sức khỏe của người bệnh. Một số bệnh nhân không đến đúng thời gian điều trị do một số lý do gia đình và cá nhân.

Phân tích của chúng tôi cho thấy vai trò quan trọng của việc tuân thủ đúng phác đồ điều trị. Kết quả này tương tự với tác giả Trần Bảo Ngọc trên



bệnh nhân ung thư đầu cổ, điều trị phác đồ TCF cho thấy 56 BN không trì hoãn HTTr có thời gian ST trung bình dài hơn có ý nghĩa với 69 BN có kéo dài thời gian HTTr (với thời gian ST trung bình lần lượt là 25,8 và 16,2 tháng, tương ứng). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê rõ rệt, với  $p = 0,0001$  [12]. Cũng theo Trần Bảo Ngọc, 13 BN được HXTĐT với 2 chu kỳ cisplatin có thời gian ST trung bình  $11,6 \pm 1,2$  tháng (95% CI: 9,3-13,9) và thời gian ST trung bình của 102 BN được truyền đủ 3 chu kỳ cisplatin là  $21,2 \pm 1,2$  tháng (95% CI: 18,9-23,6). BN được HXTĐT đủ phác đồ (3 chu kỳ cisplatin đồng thời) có thời gian ST trung bình dài hơn có ý nghĩa thống kê so với các trường hợp chỉ được truyền 2 chu kỳ cisplatin (không đủ phác đồ) [12].

***\*Liên quan giữa đáp ứng chủ quan, thể trạng với nguy cơ tử vong và sống thêm***

*- Nguy cơ tử vong và ST theo đáp ứng chủ quan*

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đáp ứng chủ quan sau HTTr và sau HXTĐT có ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong theo thời gian ở bệnh nhân ( $p < 0,01$ ). Trong đó, đáp ứng chủ quan sau HTTr nguy cơ tử vong nhóm đáp ứng một phần cao hơn 6,47 lần so với nhóm đáp ứng hoàn toàn (95%CI 2,36-17,73). Nguy cơ tử vong theo mức độ đáp ứng chủ quan sau HXTĐT: Nguy cơ tử vong nhóm không đáp ứng cao gấp 23,12 lần so với đáp ứng hoàn toàn (95%CI 5,52-96,95); và nguy cơ tử vong nhóm đáp ứng một phần cao gấp 5,15 lần so với nhóm đáp ứng hoàn toàn (95%CI 1,42-18,60).

Phân tích sống thêm với đáp ứng sau HTTr cho thấy đáp ứng hoàn toàn (CR) có thời gian sống thêm trung bình là 34,6 tháng (95%CI 25,8-43,4), trung vị là 33,3 tháng; cao hơn hẳn so với đáp ứng một phần (PR) có thời gian sống thêm là 11,1 tháng (95%CI 8,5-13,7), trung vị là 9,3 tháng. Thực tế, đáp ứng chủ quan sau HTTr là bệnh nhân có khả năng thở bình thường, ăn uống bình thường. Đây cũng để bệnh nhân có sức khỏe có tiếp tục điều trị tiếp hay không.

Tương tự, phân tích sống thêm với đáp ứng sau HXTĐT cho thấy, đáp ứng hoàn toàn thời gian sống thêm là 39,7 tháng (95%CI 31,2-48,1), trong khi đáp ứng một phần có thời gian sống trung bình là 17,2 tháng (95%CI 10,9-23,2), trung vị là 10,2 tháng; không đáp ứng có thời gian sống thêm trung bình 8,4 (95%CI 7,7-9,2), trung vị là 8,6 tháng.

*- Nguy cơ tử vong và sống thêm theo thể trạng*

Thể trạng ban đầu khi nhập viện và thể trạng sau HXTĐT có ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong ở bệnh nhân (logrank  $p < 0,05$ ). Trong đó, thể trạng người bệnh lúc nhập viện PS=1 nguy cơ tử vong cao hơn gấp 2,59 lần so với PS=0 (95%CI 1,25-5,98). Sau HXTĐT, nguy cơ tử vong nhóm PS=3 cao gấp 16,85 lần so với PS=0 (95%CI 1,86-152,45); nguy cơ tử vong nhóm PS=2 cao gấp 7,66 lần so với PS=0 (95%CI 1,00-58,93); nguy cơ tử vong nhóm PS=1 cao gấp 4,55 lần so với PS=0 (95%CI 0,56-37,20).

Phân tích ST cho thấy vai trò quan trọng của việc nâng cao thể trạng trong suốt quá trình điều trị sẽ giúp tăng thời gian sống thêm của người bệnh. Trong đó PS lúc nhập viện cho thấy PS=0 có thời gian sống thêm trung bình thời gian sống thêm là trung bình 22,5 tháng (95%CI 16,1-28,8), trung vị là 13,07 tháng), cao hơn so với nhóm PS=1 lúc nhập viện có thời gian sống thêm trung bình là 11,7 tháng (95%CI 14,8-25,6), trung vị là 8,1 tháng. Sau điều trị HXTĐT cho thấy thời gian sống thêm nhóm PS=0 có 5 trường hợp trong đó 4 còn sống, trường hợp chết là sau 33 tháng điều trị; PS=1 có thời gian sống thêm trung bình là 23,5 tháng (95%CI 12,6-34,3), trung vị là 10,2 tháng; PS=2 có thời gian sống thêm trung bình 14,9 tháng (95%CI 9,7-20,1 tháng), trung vị 10,0 tháng; PS=3 có thời gian sống thêm trung bình 8,7 tháng (95%CI 7,4-10,0), trung vị là 8,6 tháng). Tương tự tác giả Trần Bảo Ngọc trên đối tượng UT đầu cổ điều trị phác đồ TCF cho thấy 18 BN có chỉ số P.S là 0 trước điều trị có thời gian ST trung bình kéo dài hơn có ý nghĩa với các trường hợp P.S là 1 (25,6 so với 19,3 tháng). Sự khác biệt này có ý nghĩa

thống kê rõ rệt, với  $p = 0,034$  [12]. Kết quả nghiên cứu cho thấy điều trị khối u cần chú ý tới các biểu hiện lâm sàng. Thực tế, khối u chèn ép gây ra khó thở, làm cho bệnh nhân không thể hoặc khó ăn uống sinh hoạt bình thường được. Những biểu hiện này kéo dài gây ra tình trạng suy dinh dưỡng, thể trạng kém, và bệnh nhân có nguy cơ tử vong sớm hơn.

***\* Liên quan giữa đáp ứng khách quan với nguy cơ tử vong và sống thêm***

Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tử vong và mức độ đáp ứng khách quan sau HTTr với kiểm định Log-rank  $p < 0,01$ . Kết quả cho thấy nguy cơ tử vong nhóm không đáp ứng cao gấp 6,01 lần so với nhóm đáp ứng (95% CI 2,34-15,40). Nghiên cứu cũng cho thấy đáp ứng tổn thương sau HXTĐT không có mối liên quan đến nguy cơ tử vong ( $p > 0,05$ ).

Nghiên cứu của Prakash B (2008) sử dụng phác đồ carboplatin và palitaxel, kết quả cho thấy đáp ứng có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của người bệnh. Trong đó thời gian sống thêm trong 5 năm ở nhóm đáp ứng hoàn toàn so với nhóm đáp ứng không hoàn toàn lần lượt là 59% và 34% với  $p = 0,015$  [119]. Như vậy, kết quả nghiên cứu này chỉ ra tính hiệu quả của đáp ứng với thuốc và tử vong ở bệnh nhân. Qua đó có thể giúp cho các nhà lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị khác nếu ở giai đoạn đầu của HTTr không hiệu quả.

Cũng như các kết quả thử nghiệm giai đoạn III khác, các BN có đáp ứng trong nghiên cứu sau HTTr được dự báo sẽ đáp ứng với HXTĐT đồng thời và kéo dài thời gian sống thêm hơn. Phân tích sống thêm theo đáp ứng khách quan sau HTTr cho thấy bệnh nhân đáp ứng sau HTTr có thời gian sống thêm trung bình là 23,5 tháng, không đáp ứng có thời gian sống thêm trung bình là 8,2 tháng,; trung vị lần lượt là 15,0 tháng và 7,8 tháng. Sau điều trị, bác sỹ cần cân nhắc quá trình tiếp tục điều trị dựa trên sự đáp ứng của người bệnh với tình trạng sức khỏe. Từ kết quả này có cho rằng, đáp ứng sau HTTr cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong quá trình điều trị các BN UTHHTQ giai đoạn muộn.

**\* Liên quan giữa giai đoạn bệnh và mô bệnh học với nguy cơ tử vong và sống thêm**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy mặc dù nguy cơ tử vong của SCC độ III cao hơn độ II, tuy vậy sự khác biệt trên là không có ý nghĩa thống kê với kiểm định logrank ( $p>0,05$ ). Đối với UT HHTQ, phân loại theo AJCC có giá trị tiên lượng quan trọng, với tỷ lệ kiểm soát tại vùng và sống thêm 5 năm khác nhau đáng kể tùy thuộc vào vị trí u nguyên phát, phân loại TNM và giai đoạn bệnh. Giá trị tiên lượng khác nhau liên quan đến khả năng lan tràn của khối u và mức độ di căn hạch bạch huyết. Ngoài ra, nguy cơ di căn xa hoặc xuất hiện u nguyên phát thứ hai (giả thuyết vùng UT hóa-*Field Cancerization*) cũng là yếu tố tiên lượng.

Khi phân tích sâu hơn bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (CLVT hoặc MRI), chúng tôi thấy các trường hợp u nguyên phát chưa có xâm lấn có thời gian sống thêm trung bình dài hơn có ý nghĩa với nhóm có xâm lấn. Giai đoạn IVa, IVb có nguy cơ tử vong cao hơn giai đoạn III. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Kết quả cho thấy giai đoạn T có mối liên quan với nguy cơ tử vong ở bệnh nhân ( $p<0,05$ ). Nghiên cứu cũng cho thấy T4a, T4b có nguy cơ tử vong hơn T3 và T2 lần lượt tương ứng là 3,62 lần và 1,66 lần. Sánh với tác giả Andreas Dietz (2009) trên bệnh nhân UT HHTQ được điều trị bằng HTTr sau đó HXTĐT phác đồ TC, kết quả cho thấy sống thêm không có mối liên quan đến giai đoạn bệnh [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy rằng T3,2 có thời gian sống thêm cao nhất với trung bình là 26,5 tháng (95%CI 16,3-36,6) trung vị là 23,8 tháng; giai đoạn T4a có thời gian sống thấp hơn với trung bình 21,6 tháng (95%CI 13,8-29,4) trung vị là 10,2 tháng; giai đoạn T4b có thời gian sống thấp nhất với trung bình là 12,3 tháng (95%CI 6,7-17,9), trung vị là 10,1 tháng. Điều đó cho thấy chẩn đoán sớm sẽ giảm được nguy cơ tử vong ở bệnh nhân UT HHTQ.

***\* Liên quan giữa đặc điểm bệnh nhân với nguy cơ tử vong và sống thêm***

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ tuổi từ 60 trở lên, tiền sử hút thuốc, uống rượu không ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong theo thời gian khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Kiểm định logrank  $p > 0,05$ ). Tuy vậy nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian từ khi có biểu hiện đến lúc vào viện có ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong ở người bệnh (kiểm định log rank  $p < 0,001$ ). Trong đó, từ khi có biểu hiện bệnh đến khi vào viện từ 3-6 tháng có nguy cơ tử vong cao gấp 3,59 lần so với dưới tháng (95%CI 1,53-8,43); thời gian có biểu hiện đến khi vào viện từ trên 6 tháng có nguy cơ tử vong cao gấp 28,21 lần so với dưới 3 tháng (95%CI 6,36-107,92).

Kết quả phân tích sống thêm cho thấy bệnh nhân từ khi phát hiện bệnh đến khi vào viện dưới 3 tháng có thời gian sống thêm cao nhất với trung bình là 25,8 tháng (95%CI 19,39-32,30), trung vị 21,73 tháng; từ khi phát hiện đến khi vào viện từ 3-6 tháng có thời gian sống thêm trung bình là 14,8 tháng (95%CI 8,1-21,4), trung vị 9,3 tháng; từ khi có biểu hiện đến khi vào viện trên 6 tháng có thời gian sống thêm thấp nhất với trung bình 7,3 tháng (95%CI 6,3-8,3) trung vị là 7,8 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Trần Bảo Ngọc (2011) với 88 bệnh nhân UT đầu cổ có thời gian phát hiện bệnh  $\leq 6$  tháng có thời gian sống thêm trung bình  $22,2 \pm 1,3$  tháng (95% CI: 19,5-24,8). 27 BN có thời gian phát hiện bệnh sau 6 tháng có thời gian sống thêm trung bình  $15,5 \pm 1,5$  tháng (95% CI: 1,5-12,7). Kiểm định log rank:  $\chi^2 = 4,682$ , bậc tự do = 1 và  $p = 0,030$ . Như vậy, BN được phát hiện bệnh sớm  $\leq 6$  tháng có thời gian ST trung bình dài hơn có ý nghĩa so với các trường hợp phát hiện bệnh sau 6 tháng [12].

***\* Liên quan giữa tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết, gan thận với nguy cơ tử vong và sống thêm***

Kết quả nghiên cứu cho thấy không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tế bào máu (giảm bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu), các chỉ số gan

thận (tăng AST, ALT) và các chỉ số sinh hoá máu (giảm Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, acid uric, glucose máu) sau HTr và sau HXTĐT đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ tử vong ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bị hạn chế ở một số khía cạnh, bao gồm cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, hóa trị liệu theo từng cá nhân không ngẫu nhiên. Các thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III trong tương lai quy mô lớn sẽ làm sáng tỏ hơn liều lượng tối ưu của Taxane, cũng như xác nhận tính hiệu quả, độ dung nạp, chất lượng cuộc sống, chi phí và đặc biệt về lợi ích về sống thêm của liệu trình điều trị.

#### **4.3. ĐIỂM MỚI VÀ KHẢ NĂNG ÁP DỤNG CỦA NGHIÊN CỨU**

Với mục tiêu nghiên cứu tính hiệu quả và an toàn của phác đồ hóa trị trước hai thuốc paclitaxel và cisplatin kết hợp hóa xạ trị cho BN UT HHTQ giai đoạn muộn. Nghiên cứu được thực hiện trên 41 bệnh nhân ở giai đoạn muộn với 95,1% ở giai đoạn IV. Các bệnh nhân đều có những dấu hiệu lâm sàng đặc biệt nghiêm trọng ảnh hưởng đến thể trạng cũng như chất lượng sống như là khó thở, không thể hoặc khó khăn trong việc ăn uống. Các bệnh nhân trong nghiên cứu không thể chỉ định mổ triệt căn do khối u lan rộng. Đây là giai đoạn lan tràn tại vùng, chưa có di căn xa. Đối với giai đoạn này, phẫu thuật thực hiện được nhưng gây tàn phá, ảnh hưởng đến chức năng sinh lý một cách nặng nề, nên không phải là lựa chọn điều trị tối ưu. Xạ trị đơn thuần đem lại hiệu quả chưa cao. Trái lại HXTĐT đồng thời với cisplatin là phương pháp điều trị phổ biến vì dễ áp dụng và cho hiệu quả cao. Mặc dù hóa xạ đồng thời trở thành phác đồ điều trị tiêu chuẩn. Song hóa xạ đồng thời không làm giảm tái phát do thiếu kiểm soát hệ thống, tác dụng không mong muốn tại chỗ tại vùng còn cao, chưa kiểm soát di căn xa. Hơn nữa liều và phương thức áp dụng cisplatin trong hóa xạ đồng thời vẫn chưa thống nhất từ 30-100mg/m<sup>2</sup> da, điều trị liều cao hay hàng tuần.... Ngày nay, nhiều nghiên cứu cho thấy hóa trị trước kết hợp hóa xạ trị cải thiện thời gian sống thêm cho

UT HHTQ tiến triển tại chỗ, tại vùng. Do vậy, vậy nghiên cứu của chúng tôi áp dụng hóa trị trước kết hợp hóa xạ trị đồng thời là phù hợp với hoàn cảnh Việt Nam và xu hướng trên thế giới.

Kết quả nghiên cứu và kết quả bàn luận cho thấy mức độ đáp ứng khách quan sau HTTr của nghiên cứu là 78%, sau khi kết thúc điều trị là 61%. Tương tự với TCF của Pointreau Y [92] trên BN UT HHTQ, tỷ lệ đáp ứng với TCF 80% sau HTTr, cao hơn TCF trong nghiên cứu TAX 323 đáp ứng với TCF sau HTTr 68%, sau HXTĐT là 72% [5]. Cao hơn phác đồ CF trong TAX 323, với đáp ứng sau HTTr là 54% và sau HXTĐT 59% [5]. Điều đó cho thấy lựa chọn hai thuốc hóa trị trước paclitaxel và cisplatine vẫn đảm bảo được mức độ đáp ứng ở những bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn muộn nhưng tác dụng không mong muốn thấp. Chúng tôi cũng nhận thấy qua CLVT thì khối u thu nhỏ lại sau HTTr sẽ thuận lợi cho điều trị triệt căn bằng phẫu thuật hoặc hóa xạ trị. Những bệnh nhân đáp ứng tốt với HTTr thì thường đáp ứng tốt với HXTĐT và có thời gian sống thêm lâu cũng như chất lượng cuộc sống được cải thiện.

Qua quá trình điều trị, chúng tôi nhận thấy các bệnh nhân UT HHTQ dù có đáp ứng với phác đồ cũng bị ảnh hưởng ít nhiều đến khả năng nuốt, chức năng hô hấp bình thường. Do đó nâng cao thể trạng, chăm sóc dinh dưỡng thật tốt là tiền đề của quá trình điều trị. Một số bệnh nhân đáp ứng tốt và có thời gian sống thêm dài (13 bệnh nhân còn sống), có bệnh nhân đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có thời gian sống thêm lên đến hơn 49 tháng.

Đây là một đề tài mang ý nghĩa thực tiễn, áp dụng một phương pháp mới nhằm cải thiện kết quả điều trị của một giai đoạn bệnh UT có tiên lượng xấu và điều trị khó khăn. Kết quả của đề tài mở ra một hướng mới trên lâm sàng, là một lựa chọn điều trị đem lại lợi ích. Đặc biệt là trên những nhóm BN cụ thể đã được chứng minh có hiệu quả cao với phương pháp điều trị kết hợp này.

## KẾT LUẬN

### 1. Kết quả điều trị hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hóa xạ trị đồng thời.

- Hiệu quả hoá trị trước phác đồ TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời:

+ Đáp ứng chủ quan và thể trạng: sau HTTr tất cả thấy giảm hoặc hết triệu chứng cơ năng (36,6% đáp ứng hoàn toàn, 63,4% đáp ứng một phần); Sau HXTĐT đáp ứng 65,9% (29,3% đáp ứng hoàn toàn, 36,6% đáp ứng một phần). Thể trạng PS=0 sau HTTr 73,2%, sau HXTĐT còn 12,2%. Chất lượng cuộc sống đều có xu hướng tốt lên sau HTTr và sau HXTĐT ở các chỉ số cảm giác đau, khó nuốt, giác quan, nói, giao tiếp, ho và mệt mỏi.

+ Đáp ứng khách quan: Đường kính tổn thương trên phim chụp cắt lớp ban đầu  $32,8 \pm 15,8$ mm, sau HTTr giảm còn  $20,0 \pm 14,1$ , sau HXTĐT giảm còn  $17,8 \pm 17,4$ . Đáp ứng toàn bộ sau HTTr 78% (đáp ứng hoàn toàn 2,4%, đáp ứng một phần 75,6%); đáp ứng sau HXTĐT 61% (9,8% đáp ứng hoàn toàn và 51,2% đáp ứng một phần).

- Tác dụng không mong muốn:

+ Hệ tạo huyết giảm mức độ nhẹ: sau HTTr không có trường hợp nào giảm bạch cầu, lymphocyte, giảm bạch cầu neutrophil 7,3%; giảm hồng cầu 39%; giảm hemoglobin 92,6%. Sau HXTĐT giảm bạch cầu 17,1%, giảm lymphocyte 51,2%; giảm neutrophil 14,6%; giảm hồng cầu 65,8%; giảm hemoglobin 87,8%, giảm tiểu cầu 19,4%.

+ Chức năng gan, thận ảnh hưởng không đáng kể và bình phục sau khi ngưng điều trị.

+ Chỉ số sinh hoá máu ít bị ảnh hưởng.

+ Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết mức độ nhẹ: Sau HTTr buồn nôn 29,3%; nôn 7,3%, viêm miệng 4,9%; không trường hợp nào tiêu chảy; rụng tóc 75,6%; Sau HXTĐT buồn nôn 39%, nôn 12,2%; viêm miệng 12,2%; tiêu chảy 12,2%; rụng tóc 78%.



- Theo dõi di căn và sống thêm: Di căn/ ung thư thứ hai là 26,8%; Thời gian di căn trung bình là 33,99 tháng, chủ yếu di căn phổi. Bệnh nhân còn sống sau 3 năm theo dõi 31,7%, trong đó sống không bệnh 9,8%, có bệnh 21,9%. Thời gian sống thêm trung bình là 20,2 tháng.

## **2. Một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.**

- Liên quan đến đáp ứng chủ quan sau điều trị: Từ khi có biểu hiện đến khi vào viện (trên 3 tháng so với dưới 3 tháng OR=6,23); PS khi nhập viện (PS=1 so với PS=0 OR=5,75); đáp ứng chủ quan sau HTTr (không đáp ứng đáp ứng OR=14).

- Liên quan đến đáp ứng khách quan sau HTTr: PS khi nhập viện (PS=1 so với PS=0, OR=5,42).

- Liên quan đến đáp ứng khách quan sau HXTĐT: Đáp ứng khách quan sau HTTr (Không đáp ứng so với đáp ứng OR= 8,94); đáp ứng chủ quan sau HXTĐT (Không đáp ứng so với đáp ứng OR= 16,13).

- Liên quan đến nguy cơ tử vong sau điều trị: Tuân thủ HTTr (Không tuân thủ so với tuân thủ HR=6,57); tuân thủ HXTĐT (không tuân thủ so với tuân thủ HR=3); đáp ứng chủ quan sau HTTr (Không đáp ứng so với đáp ứng HR=6,47); đáp ứng chủ quan sau HXTĐT (Không đáp ứng, đáp ứng một phần so với đáp ứng hoàn toàn lần lượt HR=23,12 và HR=5,15); thể trạng khi nhập viện (PS=1 so với PS=0, HR=2,59); thể trạng sau HXTĐT (PS=3, PS=2, PS=1 so với PS=0 lần lượt HR=16,85; HR=7,66; HR=4,55); đáp ứng khách quan sau HTTr (Không đáp ứng so với đáp ứng HR=6,01); giai đoạn T (T4a, T4b so với T3, T2 lần lượt HR=3,62, HR=1,66); Thời gian biểu hiện đến khi vào viện (>6 tháng; 3-6 tháng so với <3 tháng lần lượt HR=28,21, HR=3,59).

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đàm Trọng Nghĩa, Trần Đăng Khoa, Bùi Thanh Hùng, Lê Chính Đại, Nguyễn Đình Phúc (2015). Đánh giá độc tính của phác đồ TC (paclitaxel+cisplatin) điều trị hỗ trợ trước ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn không mổ. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, 25.
2. Đàm Trọng Nghĩa, Trần Đăng Khoa, Lê Chính Đại, Nguyễn Đình Phúc (2016). Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống còn ở bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn không mổ điều trị phác đồ hóa xạ trị đồng thời tuần tự paclitaxel+cisplatin. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, 85.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2012. [Online]. Available: *globo*.
2. Nguyễn Tuấn Hưng (2008), *Đặc điểm dịch tế học mô tả ung thư công đồng dân cư Hà Nội giai đoạn 2001-2005*, Luận án Tiến sỹ, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.
3. Trần Văn Thiệp, Điều trị ung thư thanh quản giai đoạn III-IV, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, vol. Tập 8, no. Phụ bản số 4/2004. 117–123.
4. Haddad et R, et al (2003), Docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil (TPF)-based induction chemotherapy for head and neck cancer and the case for sequential, combined-modality treatment, *The Oncologist*, 8(1), 35–44.
5. Vermorken JB, et al (2007). Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer, *N. Engl. J. Med*, 357(17), 1695–1704.
6. Posner MR, et al (2007). Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer, *N. Engl. J. Med*, 357(17), 1705–1715.
7. Billan S, et al (2013). Toxicity of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for advanced head and neck cancer, *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ*, 15(5), 231–235.
8. Hitt R, et al (2014). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer, *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*, 25(1), 216–225.
9. De Souza Viana L, et al (2016). Efficacy and safety of a cisplatin and paclitaxel induction regimen followed by chemoradiotherapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma, *Head Neck*, 38(1), 970-980.

10. Dietz A, et al (2009). Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin followed by radiotherapy for larynx organ preservation in advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer offers moderate late toxicity outcome (DeLOS-I-trial), *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg*, 266(8), 1291–1300.
11. Ngô Thanh Tùng (2011), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả hoá - xạ trị gia tốc đồng thời ung thư hạ họng - thanh quản giai đoạn III - IVB không mổ được tại Bệnh viện K 2011*, Luận án Tiến sỹ, Đại học Y Hà Nội.
12. Trần Bảo Ngọc (2011), *Nghiên cứu điều trị ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IV (M0) bằng hóa xạ trị tuần tự*, Luận án Tiến sỹ, Đại học Y Hà Nội.
13. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999). Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990, *Int. J. Cancer*, 80(6), 827-841.
14. Edited by Parkin DM, Whelan, SL, Ferlay J, Raymond L, (1997). *Publications Website - Cancer Incidence in Five Continents Volume VII*, 143. ARC Scientific.
15. Ayiomamitis A. (1989). The epidemiology of malignant neoplasia of the larynx in Canada: 1931-1984, *Clin. Otolaryngol. Allied Sci*, 14(4), 349–355.
16. Guenel P, Engholm G, Lynge E (1990). Laryngeal cancer in Denmark. A nationwide longitudinal study based on register linkage data, *Br. J. Ind. Med*, 47(7), 473–479.
17. DeRienzo DP, Greenberg SD, Fraire AE (1991). Carcinoma of the larynx. Changing incidence in women, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 117 (6), 681–684.

18. Rothman KJ, Cann CI, Flanders D, Fried M P, (1980). Epidemiology of laryngeal cancer, *Epidemiol. Rev*, 2, 195–209.
19. Kleinsasser O (1968). Microlaryngoscopy and endolaryngeal microsurgery Techniques and typical cases. *Philadelphia: W. B. Saunders Co.*
20. Robin P. E., Reid A., Powell D. J., and McConkey C. C.,(1991). The incidence of cancer of the larynx, *Clin. Otolaryngol. Allied Sci*, 16(2), 198–201.
21. Stephenson WT, Barnes DE, Holmes FF, Norris CW, (1991). Gender influences subsite of origin of laryngeal carcinoma, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 117(7), 774–778.
22. Yang PC, Thomas DB, Daling JR, Davis S, (1989). Differences in the sex ratio of laryngeal cancer incidence rates by anatomic subsite, *J. Clin. Epidemiol*, 42(8), 755–758.
23. Silvestri F, Bussani R, Stanta G, Cosatti C, Ferlito A, (1992). Supraglottic versus glottic laryngeal cancer: epidemiological and pathological aspects, *ORL J. Oto-Rhino-Laryngol. Its Relat. Spec*, 54 (1), 43–48.
24. Adelstein DJ, (2005). *Squamous cell head and neck cancer. Recent Clinical Progress and Prospects for the Future*. Totowa: Humana.
25. Halperin EC, Perez CA, Brady LW, (2008). *Perez and Bradys Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins.
26. Wynder EL, Bross IJ, Day E, (1956). A study of environmental factors in cancer of the larynx, *Cancer*, 9(1), 86–110.
27. Wynder EL, Covey LS, Mabuchi K, Mushinski M, (1976). Environmental factors in cancer of the larynx: a second look, *Cancer*, 38(4), 1591–1601.

28. Tuyns A J, et al (1988). Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France), *Int. J. Cancer*, 41(4), 483–491.
29. Muscat JE, Wynder EL, (1992). Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer, *Cancer*, 69(9), 2244–2251.
30. Zatonski W, Becher H, Lissowska J, Wahrendorf J, (1991). Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study, *Cancer Causes Control CCC*, 2(1), 3–10.
31. Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H (1992). Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer, *Clin. Investig*, 70(3-4), 320–327.
32. De Stefani E, et al (1987). Risk factors for laryngeal cancer, *Cancer*, 60(12), 3087–3091.
33. Zheng W, et al (1992). Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China, *Am. J. Epidemiol*, 36(2), 178–191.
34. Estève J, et al (1996). Diet and cancers of the larynx and hypopharynx: the IARC multi-center study in southwestern Europe, *Cancer Causes Control CCC*, 7(2), 240–252.
35. De Stefani E, Oreggia F, Rivero S, Ronco A, Fierro L, (1995). Salted meat consumption and the risk of laryngeal cancer, *Eur. J. Epidemiol*, 11(2), 177–180.
36. Smith AH, Handley MA, Wood R, (1990). Epidemiological evidence indicates asbestos causes laryngeal cancer, *J. Occup. Med. Off. Publ. Ind. Med. Assoc*, 32(6), 499–507.
37. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist L. E, (1998). Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden, *Occup. Environ. Med*, 55(6), 393–400.

38. Pollán M, López-Abente G (1995). Wood-related occupations and laryngeal cancer, *Cancer Detect. Prev*, 19(3), 250–257.
39. Steenland K (1997). Laryngeal cancer incidence among workers exposed to acid mists (United States), *Cancer Causes Control CCC*, 8(1), 34–38.
40. Syrjänen S, Syrjänen K, Mäntyjärvi R, Collan Y, Kärjä J, (1987). Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinomas of the larynx demonstrated by in situ DNA hybridization, *ORL J. Oto-Rhino-Laryngol. Its Relat. Spec*, 49(4), 175–186.
41. Mineta H, et al (1998). Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma, *Anticancer Res*, (18) 6B, 4765–4768.
42. Morrison MD (1988). Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma?, *Otolaryngol.Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg*, 99(4), 370–373.
43. Ward PH, Hanson DG (1988). Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx, *The Laryngoscope*, 98(11), 1195–1199.
44. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH., Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ (1996). Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux, *Am. J. Otolaryngol*, 17(6), 386–390.
45. Sugár J, Vereczkey I, Tóth J (1996). Some etio-pathogenetic factors in laryngeal carcinogenesis, *J. Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int So Environ Toxicol Cancer*, 15(2–4), 195–199.
46. Chen MY, Ott DJ, Casolo BJ, Moghazy K M, Koufman JA (1998). Correlation of laryngeal and pharyngeal carcinomas and 24-hour pH monitoring of the esophagus and pharynx, *Otolaryngol.Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg*, 119(5), 460–462.



47. Trường đại học Y khoa Huế (2006), *Giáo trình tai mũi họng*, 96
48. Ohn P. Cunha, Head, Neck Cancer (2017). Get Facts on Symptoms and Staging, *MedicineNet*. [Online]. Available: [http://www.medicinenet.com/head\\_and\\_neck\\_cancer/article.htm](http://www.medicinenet.com/head_and_neck_cancer/article.htm).
49. Benninger MS, Enrique RR, Nichols RD (1993). Symptom-directed selective endoscopy and cost containment for evaluation of head and neck cancer, *Head Neck*, 15(6), 532–536.
50. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, Glastonbury C M, (2013). Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach, *AJR Am. J. Roentgenol*, 200(1), W17-25.
51. Hermans R (2006). Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies, *Eur. Radiol*, 16(11), 2386–2400.
52. Fernández Martín AI, et al, (2016). Hypopharynx and larynx anatomy. Electronic Presentation Online System.
53. Kuźmińska M, Osuch-Wójcikiewicz E, Fronczewska-Wieniawska K, Królicki L, Niemczyk K, (2011).[Usefulness of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT examination in the diagnosis of head and neck cancer--preliminary results], *Otolaryngol. Pol. Pol. Otolaryngol*, 65(5), 17–21.
54. Majchrzak E, et al (2013). [Evaluation of the effectiveness of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT examination of head and neck cancer--own experience], *Otolaryngol. Pol. Pol. Otolaryngol*, 67(1), 18–24.
55. Pöpperl G, et al (2002). [Correlation of FDG-PET and MRI/CT with histopathology in primary diagnosis, lymph node staging and diagnosis of recurrency of head and neck cancer], *ROFO. Fortschr. Geb. Rontgenstr. Nuklearmed*, 174(6), 714–720.

56. Kanda T, et al (2013). Value of retrospective image fusion of <sup>18</sup>F-FDG PET and MRI for preoperative staging of head and neck cancer: comparison with PET/CT and contrast-enhanced neck MRI, *Eur. J. Radiol*, 82(11), 2005–2010.
57. Hermans R, Vandecaveye V (2007). Diffusion-weighted MRI in head and neck cancer, *JBR-BTR Organe Soc. R. Belge Radiol. SRBR Orgaan Van K. Belg. Ver. Voor Radiol. KBVR*, 90(4), 264–267.
58. Alkureishi LWT, et al (2010). Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial, *Ann. Surg. Oncol*, 17(9), 2459–2464.
59. Mozzillo N, et al.(2001). Sentinel node biopsy in head and neck cancer, *Ann. Surg. Oncol*, 8(9), 103S–105S.
60. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Third edition - WHO - OMS.*
61. Papacharalampous GX, et al (2009). Supracricoid hemilaryngopharyngectomy for selected pyriform sinus carcinoma patients-a retrospective chart review, *World J. Surg. Oncol*, 7, 65.
62. Department U.S.Of And Health And Human Services (2010). What You Need To Know About: Cancer of theLarynx. *NIH Publication No.10-1568.*
63. American Cancer Society (2017). Treating Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer.
64. Spector JG, et al (2001). Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx, *The Laryngoscope*, 111(6), 1079-1087.
65. *AJCC Cancer Staging Manual, Sixth edition.*
66. Posner MMR (2006). *Options in the Treatment of Head and Neck Cancer.* CMP Medica.

67. Hörmann K, Sadick H (2013). Role of surgery in the management of head and neck cancer: a contemporary view of the data in the era of organ preservation, *J. Laryngol. Otol*, 127(2), 121–127.
68. Poulsen M, Aldren C, Tripcony L, Walker Q (1996). Is surgery necessary in stage III and stage IV cancer of the head and neck that responds to induction chemotherapy?, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 122(5), 467–471.
69. Simon C, et al (2006). Presence of malignant tumor cells in persistent neck disease after radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx is associated with poor survival, *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg*, 263(4), 313–318.
70. Head and Neck Cancer - Resection and Neck Dissection Treatment & Management (2016). Surgical Therapy, Preoperative Details, Intraoperative Details.
71. de Bree and C R (2010). Leemans, Recent advances in surgery for head and neck cancer, *Curr. Opin. Oncol*, 22(3), 186–193.
72. Aubry K, Yachine M, Lerat J, Vivent M, Perez AF, Scomparin A (2012). Transoral robotic surgery for the treatment of head and neck cancer of various localizations, *Surg. Innov*, 19(1), 60–66.
73. Corey JP, et al (1986). Surgical complications in patients with head and neck cancer receiving chemotherapy, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*, 112(4), 437–439.
74. Cabrera AR, Yoo DS, Brizel DM (2013). Contemporary radiotherapy in head and neck cancer: balancing chance for cure with risk for complication, *Surg. Oncol Clin N Am*, 22(3), 579–598.

75. Donovan M, Glackin M (2012). The lived experience of patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: a literature review, *Int. J. Palliat. Nurs*, 18(9), 448–455.
76. Nuyts S, Fairchild A (2012). Radiotherapy for head and neck cancer: an increasing dependence on innovative imaging, *Onkologie*, 35(5), 287–292.
77. OSullivan B, Rumble RB, Warde P (2012). Members of the IMRT Indications Expert Panel. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer, *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B*, 24(7), 474–487.
78. Rades D, Fehlaue F, Wroblewski J, Albers D, Schild SE (2007). Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy, *Oral Oncol*, 43(6), 535–543.
79. Bhide SA, Nutting CM (2010). Advances in chemotherapy for head and neck cancer, *Oral Onco.*, 46(6), 436–438.
80. Harrisons Manual of Oncology, 2e (2017). | HemOnc Collection | McGraw-Hill Medical. [Online]. Available: <http://hemonc.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1799>.
81. Lefebvre JL, et al (2004). Is laryngeal preservation (LP) with induction chemotherapy (ICT) safe in the treatment of hypopharyngeal SCC? Final results of the phase III EORTC 24891 trial, *J. Clin. Oncol*, 22(14), 5531–5531.
82. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T, (1996). Larynx Preservation in Pyriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial, *JNCI J. Natl. Cancer Inst*, 88(13), 890–899.

83. Group TD (1991). Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer, *N. Engl. J. Med*, 324(24), 1685–1690.
84. Katori H, Tsukuda M (2005). Comparison of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (TPF) followed by radiation vs concurrent chemoradiotherapy with TPF in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck, *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B*, 17(3), 148–152.
85. Domenge C, et al (2000). Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC), *Br. J. Cancer*, 83(12), 1594–1598.
86. Porceddu SV (2010). Is induction chemotherapy the new standard in organ preservation treatment for locally advanced head and neck cancer in 2010?, *Asia Pac. J. Clin. Oncol*, 6(2), 75–76.
87. Zorat PL et al (2004). Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy (CT) in head and neck (H&N) cancer patients: An update based on 10 years follow up, *J. Clin. Oncol*, 22(14), 5532–5532.
88. Lefebvre JL et al (2012). Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891, *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol*, 23(10), 2708–2714.
89. Hitt R et al (2005). Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer, *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*, 23(34), 8636–8645.

90. Calais G, TPF (2010), a rational choice for larynx preservation?, *The Oncologist*, 15(13), 19–24
91. Paccagnella A et al (2010). Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study, *Ann. Oncol*, 21(7), 1515–1522.
92. Pointreau Y (2009). Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation, *J. Natl. Cancer Inst*, 101(7), 498–506.
93. Qin H, Luo J, Zhu YP, Xie HL, Yang WQ, Lei WB (2012). Combination of taxanes, cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer: a meta-analysis, *PloS One*, 7(12), 51526.
94. Brömme J O (2013). Taxane-containing induction chemotherapy followed by definitive chemoradiotherapy. Outcome in patients with locally advanced head and neck cancer, *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Röntgengesellschaft Al*, 189(8), 618–624.
95. Choong N, Vokes E (2008). Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer, *CA. Cancer J. Clin*, 58(1), 32-53.
96. Kornek G V, Selzer E (2008). [Organ sparing treatment modalities - which type of treatment for which carcinoma?], *Wien. Med. Wochenschr. 1946*, 158(9–10), 264–269.
97. Fountzilias G (2004). Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study, *Med. Oncol. Northwood Lond. Engl*, 21(2), 95–107.

98. Chitapanarux I, Tharavichitkul E, Kamnerdsupaphon P, Pukanhapan N, Vongtama R (2013). Randomized phase III trial of concurrent chemoradiotherapy vs accelerated hyperfractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer, *J. Radiat. Res. (Tokyo)*, 54(6), 1110–1117.
99. Ghadjar P et al (2012). Concomitant cisplatin and hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of a randomized phase III trial (SAKK 10/94), *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 82(2), 524–531.
100. Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK (2012). Imaging in laryngeal cancers, *Indian J. Radiol. Imaging*, 22(3), 209–226.
101. Boulmay BC et al (2009). Definitive altered fractionation radiotherapy and concomitant weekly cisplatin for locally advanced head and neck cancer, *Am. J. Clin. Oncol*, 32(5), 488–491.
102. Numico G et al (2006). Gemcitabine and cisplatin in a concomitant alternating chemoradiotherapy program for locally advanced head-and-neck cancer: a pharmacology-guided schedule, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*, 66(3), 731–737.
103. Homma A et al (2005). Rapid superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy for advanced head and neck cancer, *Head Neck*, 27(1), 65–71.
104. Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, Bourhis J, MACH NC Collaborative Group (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients, *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol*, 92(1), 4–14.

105. Nijkamp MM (2013). Epidermal growth factor receptor expression in laryngeal cancer predicts the effect of hypoxia modification as an additive to accelerated radiotherapy in a randomised controlled trial, *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, 49(15), 3202–3209.
106. Phạm Hữu Nhân và Cs (2014), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư hạ họng bằng hóa xạ trị đồng thời tại Bệnh viện Trung ương Huế, *Tạp chí Y học thực hành*.
107. Nguyễn Tiến Quang (2002), Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và đáp ứng của UTHH-TQ với xạ trị tại Bệnh viện K (1997-2001), *Tạp chí y học thực hành*.
108. Cmelak AJ, Murphy B A, Burkey B, Douglas S, Shyr Y, Netterville J, (2007). Taxane-based chemoradiation for organ preservation with locally advanced head and neck cancer: results of a phase II multi-institutional trial, *Head Neck*, 29(4), 315–324.
109. Curtin H D, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ (1998). Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases, *Radiology*, 207(1), 123–130.
110. EORTC, EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (2001). Third edition, 2001, ISBN 2-9300 64-22-6.
111. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Theppp L, Thomas DB, (2002). *Cancer incidence in five continents vol VII. IARC*, 155. Scientific Publications.
112. IARC Monographs programme on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans (1986). Preamble, *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Hum*, 39, 13–32.
113. Alcohol drinking. Biological data relevant to the evaluation of carcinogenic risk to humans (1988). *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum*, 44, 101–152.

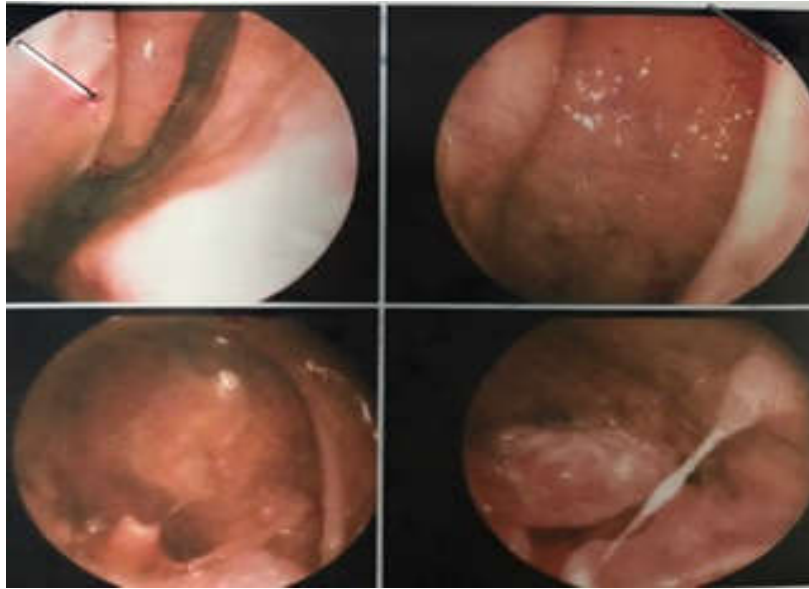


114. Guénel P, Chastang JF, Luce D, Leclerc A, Brugère J (1988). A study of the interaction of alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer, *J. Epidemiol. Community Health*, 42(4), 350–354.
115. K. Pruegsanusak et al (2012)., Survival and prognostic factors of different sites of head and neck cancer: an analysis from Thailand', *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP*, 13(3), 885–890.
116. Lê Văn Quảng (2012), *Nghiên cứu điều trị ung thư lưỡi giai đoạn III, IV (MO) bằng Cisplatin - 5Fluorouracil bổ trợ trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị 2012*, Luận án Tiến sỹ, Đại học Y Hà Nội.
117. Herman LC et al (2014). Comparison of carboplatin-paclitaxel to docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer, *Oral Oncol.*, 50(1), 52–58.
118. Eisenhauer EA et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, 45(2), 228–247.
119. Chougule PB et al (2008). Concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin for locally advanced head and neck cancer: Long-term follow-up of a Brown University Oncology Group Phase II Study (HN-53), *Head Neck*, vol. 30(3), 289–296.
120. Wang HM et al (2017). Induction chemotherapy with dose-modified docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in Asian patients with borderline resectable or unresectable head and neck cancer, *J. Formos. Med. Assoc. Taiwan Yi Zhi*, 116(3), 185–192.

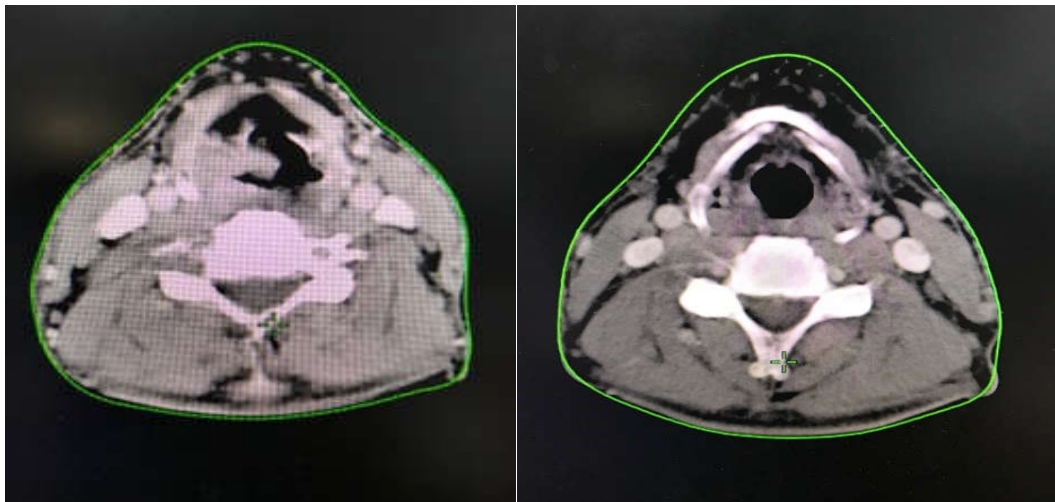
## Phụ lục 1. CA LÂM SÀNG MINH HỌA

Ca lâm sàng 1: BN N. Đ. T, 56 tuổi.

Chẩn đoán: Ung thư hạ họng thanh quản T3N2M0 giai đoạn IVa



Hình ảnh nội soi: U sùi xoang lê phải



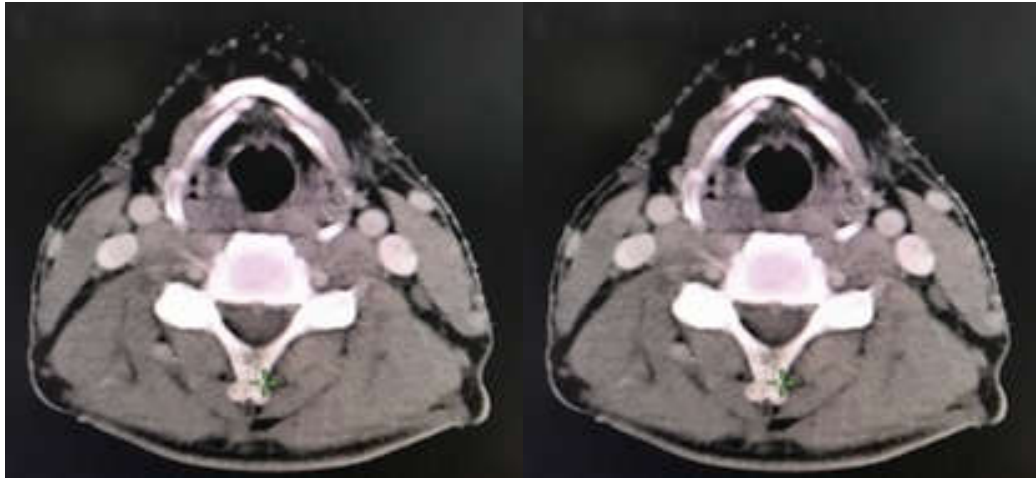
Trước điều trị

Sau điều trị

Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính

**Ca lâm sàng 2: BN Đ.D.P, 60 tuổi**

**Chẩn đoán: Ung thư hạ họng T2N2M0, giai đoạn IVa**



**Trước điều trị**

**Sau điều trị**

**Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính**

## Phụ lục 2. PHIẾU ĐIỀU TRA SỐ LIỆU

Mã bệnh nhân:..... Bệnh viện:.....

### A. THÔNG TIN CHUNG

STT	Câu hỏi	Đáp án
	<b>Thông tin chung</b>	
1.	Họ tên	.....
2.	Địa chỉ	..... .....
3.	Giới tính	<input type="checkbox"/> 1. Nam <input type="checkbox"/> 2. Nữ
4.	Năm	.....
5.	Ngày vào viện	...../...../.....
<b>Tiền sử</b>		
6.	Hút thuốc	1. Có 2. Không
7.	Uống rượu	1. Có 2. Không
8.	Ăn trâu	1. Có 2. Không
9.	Viêm thanh quản cũ	1. Có 2. Không
10.	Tiền sử mắc ung thư	1. UT đầu cổ 2. Loại khác
11.	Tiền sử mắc viêm mũi dị ứng	1. Có 2. Không
12.	Tiền sử hen phế quản	1. Có 2. Không

STT	Câu hỏi	Đáp án
<b>Gia đình</b>		
13.	Tiền sử gia đình có người mắc UT	1. Có 2. Không
14.	Loại ung thư người trong gia đình mắc	1. UT đầu cổ 2. Loại khác
<b>Thông tin quá trình điều trị</b>		
15.	Chỉ định mở khí quản	1. Có 2. Không
16	Chỉ định mở ống thông dạ dày	1. Có 2. Không
17	Gia đình từ chối mổ	1. Từ chối 2. Đồng ý
18	Tuân thủ hóa trị trước	1. Kéo dài 2. Tuân thủ
19	Tuân thủ điều trị hóa xạ trị đồng thời	1. Kéo dài 2. Tuân thủ

## **B. ĐÁNH GIÁ LÂM SÀNG TRONG QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ**

### **Cơ năng**

TT	Biểu hiện	Ban đầu	Sau hóa trị hỗ trợ trước	Sau hóa xạ trị đồng thời
1.	Khàn tiếng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Mất tiếng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Nuốt vướng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Nuốt sặc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Nuốt đau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6.	Nuốt nghẹn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Ho khạc ra máu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Khó thở	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Cảm giác dị vật	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Hơi thở hôi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Đau họng lan lên tai	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Từ lúc có biểu hiện ban đầu đến khi vào viện là:

<1 tháng       1-3 tháng       3-6 tháng       >6 tháng

### 13. Thể trạng:

<b>Biểu hiện</b>	<b>Ban đầu</b>	<b>Sau HTTr</b>	<b>Sau HXTDT</b>
0. Hoạt động bình thường, không có triệu chứng bệnh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Có triệu chứng bệnh nhưng hoạt động bình thường.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2: Có triệu chứng bệnh, nằm nghỉ dưới 50% thời gian thức tỉnh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3: Có triệu chứng bệnh, nằm nghỉ trên 50% thời gian thức tỉnh, không nằm liệt giường.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4: Nằm liệt giường 100% thời gian thức tỉnh.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5: Chết	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### 14. Đánh giá đáp ứng chủ quan

##### a. Sau hóa trị trước

CR                       PR                       SD                       PD

##### b. Sau hóa xạ trị đồng thời

CR                       PR                       SD                       PD

#### Biểu hiện lâm sàng lên tóc, tiêu hóa, da qua quá trình điều trị

Biểu hiện	Ban đầu	Sau HTTr	Sau HXTĐT
15. Nôn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Buồn nôn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Viêm miệng	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Tiêu chảy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Rụng tóc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### C. Chụp CLVT (hoặc MRI)

##### Hình ảnh khối tổn thương trên CLVT, MRI

Kích thước tổn thương	Ban đầu	Sau HTTr	Sau HXTĐT
1. Kích thước tổn thương đích (mm)			
2. Kích thước tổn thương không đích (mm)			
3. Đáp ứng tổn thương đích (target lesion)			
4. Đáp ứng tổn thương không đích (non-target lesion)			

**Đánh giá chung: Đáp ứng sau HTTr**

**Đáp ứng sau HXTĐT**

**Ghi chú:** Các mục 3,4,5: CR: Đáp ứng hoàn toàn, PR đáp ứng 1 phần, SD không thay đổi, PD tiến triển.

#### 5. Giai đoạn bệnh

**6. Giai đoạn N:**

0. N0      1. N1      2. N2      3. N3

**7. Giai đoạn T:**

0. T0      1. T1    2. T2    3. T3      4. T4a      5. T4b

Giai đoạn bệnh:

1. GĐ I      2. GĐ II    3. GĐ III    4. GĐ IVa    5. GĐ IVb

**D. XÉT NGHIỆM MÔ BỆNH HỌC, HUYẾT HỌC, SINH HÓA**

*Mô bệnh học*.....

*Huyết học*

<b>Chỉ số</b>	<b>Sau hóa trị bổ trợ trước</b>	<b>Sau hóa xạ trị đồng thời</b>
WBC (g/l)		
Neut (%)		
Lympho (%)		
Mono (%)		
Neut (#)		
Lympho (#)		
Mono (#)		
RBC (t/l)		
HGB (g/l)		
HCT (l/l)		
HCV (f/l)		
HCHC (g/l)		
PLT (g/l)		
MCV (fl)		



### Sinh hóa máu

Chỉ số	Sau hóa trị bổ trợ trước	Sau hóa xạ trị đồng thời
Ure (mmol/l)		
Creatinin(mmol/l)		
Glucose (mmol/l)		
Acid uric (mmol/l)		
Bilirubin TP (mmol/l)		
AST (u/l)		
ALT (u/l)		
Protein TP (g/l)		
Albumin (g/l)		
<b>Điện giải đồ</b>		
K <sup>+</sup> (mmol/l)		
Na <sup>+</sup> (mmol/l)		
Canxi TP(mmol/l)		
Cl <sup>-</sup> (mmol/l)		
Cholesterol		

### E. KẾT QUẢ SAU ĐIỀU TRỊ

1. Hình ảnh di căn phát hiện được:  Có  Không

2. Vị trí di căn:.....

3. Ngày phát hiện di căn: ...../...../.....

### Sống còn

4. Tử vong  Không tử vong

5. Ngày tử vong:...../...../.....

6. Nguyên nhân chính gây tử vong:

.....

7. Còn sống không bệnh:

## F. ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG

### Bảng câu hỏi chất lượng cuộc sống EORTC QLQ-H&N35

TT	Câu hỏi	Trước điều trị	Sau HTr	Sau HXTĐT
1.	Ông/bà có thấy đau trong miệng không?			
2.	Ông/bà có thấy đau trong hàm không?			
3.	Ông/bà có thấy đau nhức trong miệng không?			
4.	Ông/bà có thấy đau họng không?			
5.	Ông/bà có thấy khó nuốt đồ lỏng không?			
6.	Ông/bà có thấy khó nuốt đồ ăn thô không?			
7.	Ông/bà có thấy khó nuốt đồ cứng không?			
8.	Ông/bà có thấy bị nuốt nghẹn không?			
9.	Ông/bà có vấn đề gì với răng của mình không?			
10.	Ông/bà há miệng rộng khó khăn không?			
11.	Ông/bà có thấy bị khô miệng không?			
12.	Ông/bà có thấy nước bọt dính không?			
13.	Ông/bà có gặp vấn đề về ngữi không?			
14.	Ông/bà có gặp vấn đề về nếm không?			
15.	Ông/bà có bị ho không?			
16.	Ông/bà có bị khàn tiếng không?			
17.	Ông/bà thấy mệt không?			

<b>TT</b>	<b>Câu hỏi</b>	<b>Trước điều trị</b>	<b>Sau HTTr</b>	<b>Sau HXTĐT</b>
18.	Hình dáng bản thân có làm phiền ông/bà không?			
19.	Ông/bà thấy ăn uống khó khăn không?			
20.	Ông/bà có gặp vấn đề khi ăn uống trước mặt người trong gia đình không?			
21.	Ông/bà có gặp vấn đề khi ăn uống trước mặt người khác không?			
22.	Ông/bà có cảm thấy ngon miệng không?			
23.	Ông/bà có gặp vấn đề khi nói chuyện với người khác không?			
24.	Ông/bà có gặp vấn đề khi nói chuyện điện thoại không?			
25.	Ông/bà có gặp vấn đề khi giao tiếp xã hội với người trong nhà không?			
26.	Ông/bà có gặp vấn đề khi giao tiếp xã hội với bạn bè không?			
27.	Ông/bà có gặp vấn đề khi ra nơi công cộng không?			
28.	Ông/bà có gặp vấn đề khi tiếp xúc thân thể với người nhà hoặc bạn bè không?			
29.	Ông/bà có cảm thấy thiếu thú vị về tình dục không?			
30.	Ông/bà có cảm thấy thiếu ham muốn tình dục không?			

<b>TT</b>	<b>Câu hỏi</b>	<b>Trước điều trị</b>	<b>Sau HTTr</b>	<b>Sau HXTĐT</b>
31.	Ông/bà đã từng dùng thuốc giảm đau chưa?			
32.	Ông/bà đã dùng các chất bổ dưỡng chưa (kể cả vitamin)?			
33.	Ông/bà đã phải dùng sonde ăn chưa?			
34.	Ông/bà có bị sút cân không?			
35.	Ông/bà có tăng cân không?			

Ngày.....tháng....năm.....

**Người ghi nhận**

**Phụ lục 3. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN HỆ  
TẠO HUYẾT ( CTCAE v3.0)**

<b>Chỉ số</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ I</b>	<b>Độ II</b>	<b>Độ III</b>	<b>Độ IV</b>
Bạch cầu (Giga/lít)	≥4	3 -3,9	2-2,9	1-1,9	<1
Bạch cầu hạt (Giga/lít)	≥2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
Hemoglobin(g/l)	120-140	100-BT	80-100	65-79	<65
Tiểu cầu (Giga/lít)	150-300	75-BT	50-74,9	25-49,9	<25

**ẢNH HƯỞNG NGOÀI HỆ TẠO HUYẾT**

<b>Chỉ số</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
AST (U/L)	<40	<2,5 lần bình thường	2,6-5 lần bình thường	5,1-20 lần bình thường	>20 lần bình thường
ALT (U/L)	<40	<2,5 lần bình thường	2,6-5 lần bình thường	5,1-20 lần bình thường	>20 lần bình thường
Ure (mmol/l)	<7,5	7,6-10,9	11-18	>18	>18
Creatinin (μmol/l)	96-106	<1,5 lần bình thường	1,5-3 lần bình thường	3,1-6 lần bình thường	>6 lần bình thường
Nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	Không thể ăn được	
Buồn nôn (Lần/24 giờ)	Không	1	2-5	6-10	>10
Viêm miệng	Không	Nổi ban, chợt, loét nhẹ	Nổi ban, phù nề, loét còn ăn được	Nổi ban, phù nề,loét không ăn được	Cần nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch
Tiêu chảy (lần/ngày)	Không	2-3	4-6	7-9	>9
Rụng tóc	Không	Rụng nhẹ	Rụng gần hết hoặc toàn bộ		

### ẢNH HƯỞNG ĐẾN VÀI CHỈ SỐ SINH HÓA MÁU

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Tăng ion kali	>5.5 mmol/L	>5.5 - 6.0 mmol/L	>6.0 - 7.0 mmol/L	>7mmol/L đe dọa tính mạng	Chết
Giảm ion Kali	< 3.0 mmol/L	<3.0 mmol/ Dấu hiệu cần can thiệp	<3.0 - 2.5 mmol/ Can thiệp	<2.5 mmol/ Đe dọa tính mạng	Chết
Tăng ion Natri	> 150mmol/L	>150-155 mmol/L	>155-160 mmol/L can thiệp	>160mmol/L đe dọa tính mạng	Chết
Giảm ion Natri	< 130 mmol/L	-	<130 - 120 mmol/L	<120 mmol/L đe dọa tính mạng	
Tăng acid uric	> 10 mg/dL (0.59 mmol/L với không gây hậu quả thể chất	-	> 10 mg/dL (0.59 mmol/L) Gây hậu quả thể chất	>10 mg/dL; >0.59 mmol/L; Đe dọa tính mạng	Chết
Tăng glucose máu	> 160 mg/dL hoặc > 8.9 mmol/L	>160 - 250 mg/dL hoặc >8.9 - 13.9 mmol/L	>250 - 500 mg/dL; >13.9 - 27.8 mmol/L phải can thiệp	>500 mg/dL; >27.8 mmol/L đe dọa tính mạng	Chết
Giảm glucose máu	< 55mg/dL; < 3.0 mmol/L	<55 - 40 mg/dL; <3.0 - 2.2 mmol/L	<40 - 30 mg/dL; <2.2 - 1.7 mmol/L	<30 mg/dL; <1.7 mmol/L Đe dọa tính mạng	Chết

**Tiêu chuẩn ghi nhận biến chứng xạ trị cấp tại vùng**

Tác dụng không mong muốn	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Da	Không thay đổi	Tạo nang, ban đỏ mờ hoặc nhạt rụng lông, tróc vảy khô, giảm mồ hôi	Ban đỏ phơn phớt hoặc rõ, da tróc vảy ướm rải rác, phù thũng vừa phải	Tróc vảy ướm liền kề trừ chỗ nếp gấp, phù thũng thành nước	Loét, chảy máu, hoại tử
Màng niêm mạc	Không thay đổi	Sung huyết có thể đau nhẹ không đòi hỏi giảm đau	Viêm niêm mạc rải rác có thể gây viêm chảy huyết, có thể đau vừa cần tới thuốc giảm đau	Viêm niêm mạc to huyết mảng có thể gây đau nặng cần tới giảm đau	Loét, chảy máu, hoại tử
Tuyến nước bọt	Không thay đổi	Khô miệng nhẹ, nước bọt hơi quánh, có thể hơi thay đổi vị giác(vị kim loại) những thay đổi này không ảnh hưởng tới thói quen ăn uống(tăng dùng đồ ăn lỏng)	Khô nước bọt mức độ vừa, nước bọt quánh, dính, thay đổi vị giác rõ ràng		Hoại tử tuyến nước bọt cấp tính

Hầu và thực quản	Không thay đổi	Hơi khó nói hoặc nuốt đầucó thể cần tê tại chỗ, giảm đau không gây ngủ, có thể cần chế độ ăn mềm	Khó nói hoặc nuốt đau vừa phải, có thể cần giảm đau gây ngủ, cần chế độ ăn tinh và có dịch	Khó nói hoặc nuốt đau nặng kèm theo mất nước hoặc sút cân (>15%so với trước điều trị) đòi hỏi ăn sond, truyền dịch hoặc tăng cường nuôi dưỡng	Tắc hoàn toàn, loét, thủng, rò
Thanh quản	Không thay đổi	Khản giọng nhẹ hoặc gián đoạn	Khản giọng dai dẳng nhưng có thể phát âm, đau tai, họng, khạc đậy huyết hoặc phù nề sụn phổi, không cần giảm đầugây ngủ, ho cần thuốc giảm ho	Giọng thì thào, đau họng, tai cần thuốc giảm đau gây ngủ, khạc máu nhiều, phù nề sụn phổi rõ	Khó khản về hô hấp rõ, tiếng thở rít hoặc ho ra máu



**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU  
BỆNH VIỆN K  
(1/2012- 12/2016)**

TT	Họ và tên	Năm sinh	Mã hồ sơ	Ngày vào viện	Địa Chỉ
1.	Nguyễn Văn Q	1952	9970/11	10/19/2011	Ninh Giang, Hải Dương
2.	Nguyễn Văn H	1946	1156411	12/14/2011	Văn Giang, Hưng Yên
3.	Nguyễn Lý T	1962	2061/12	3/1/2012	Hoàn Kiếm, Hà Nội
4.	Bùi Văn M	1957	12110458	11/13/2012	Trần Yên, Yên Bái
5.	Trần Văn X	1956	12111247	12/24/2012	Quỳnh Lưu, Nghệ An
6.	Bùi Trọng H	1945	13100688	1/23/2013	Uông Bí, Quảng Ninh
7.	Nguyễn Văn Y	1954	13300294	3/11/2013	Thanh Trì, Hà Nội
8.	Mùi Văn S	1961	13110565	12/13/2013	Phú Yên, Sơn La
9.	Đình Văn Y	1959	14100996	12/29/2013	Yên Khánh, Ninh Bình
10.	Nguyễn Xuân V	1961	14101400	3/5/2014	Phú Yên, Sơn La
11.	Hoàng Văn D	1972	14101954	3/19/2014	Hiệp Hòa, Bắc Giang
12.	Phạm Minh H	1958	14102772	4/14/2014	Nha Trang, Khánh Hòa
13.	Lưu Trí Đ	1953	14301575	5/29/2014	Khoái Châu, Hưng Yên
14.	Lâm Văn Đ	1963	14104734	6/30/2014	Lương Sơn, Hòa Bình
15.	Trần Đình N	1975	14105112	7/23/2014	Diễn Châu, Nghệ An
16.	Nguyễn Văn Q	1958	14106314	9/26/2014	Đông Hưng, Thái Bình
17.	Tạ Tuấn K	1957	14108432	12/25/2014	Cầu Giấy, Hà Nội

Hà Nội, ngày 20 tháng 07 năm 2017

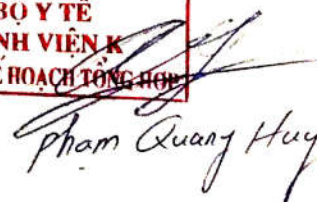
Xác nhận của người hướng dẫn

  
Lê Chí Đức

Xác nhận của phòng KHTH

Bệnh viện K



  
Phạm Quang Huy

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU BỆNH VIỆN  
UNG BƯỚU HÀ NỘI (1/2012-12/2016)**

TT	Họ và tên	Năm sinh	Mã hồ sơ	Ngày vào viện	Địa chỉ
1.	Nguyễn Văn M	1967	8913/12	12/14/2012	Quỳnh Lưu , Nghệ An
2.	Nguyễn Văn T	1955	14311/13	5/24/2013	Sóc Sơn, Hà Nội
3.	Đình Văn Đ	1949	829/14	7/4/2013	Long Biên, Hà Nội
4.	Lê Tiên B	1970	8422/13	9/4/2013	Thanh Trì, Hà Nội
5.	Nguyễn Như P	1959	8519/13	9/9/2013	Hai Bà Trưng, Hà Nội
6.	Nguyễn Văn M	1965	10062/13	10/22/2013	Gia Lâm, Hà Nội
7.	Trịnh Văn H	1950	10018/13	10/21/2013	Phú Xuyên, Hà Nội
8.	Nguyễn Văn H	1958	10117/13	10/24/2013	Đan Phượng, Hà Nội
9.	Nguyễn Văn S	1961	11208/13	12/5/2013	Phú Xuyên, Hà Nội
10.	Lê Thừa C	1954	11572/13	12/19/2013	Từ Liêm, Hà Nội
11.	Đào Văn L	1962	576/14	1/17/2014	Phú Xuyên, Hà Nội
12.	Tường Duy N	1948	6657/14	7/3/2014	Thái Nguyên
13.	Lê Văn T	1959	8632/14	8/11/2014	Thường Tín, Hà Nội
14.	Chử Văn N	1964	9129/14	8/19/2014	Thanh Trì, Hà Nội
15.	Vũ Xuân T	1965	9914/14	9/9/2014	Nam Từ Liêm, Hà Nội
16.	Trần Văn X	1961	10724/14	9/16/2014	Gia Lâm, Hà Nội
17.	Lê Văn T	1966	10392/14	9/22/2014	Đan Phượng, Hà Nội
18.	Nguyễn Ngọc L	1958	3183/16	3/3/2016	Đông Anh, Hà Nội
19.	Lê Duy T	1973	4888/16	4/4/2016	Mỹ Hào, Hưng Yên
20.	Hoàng Văn T	1970	6156/16	4/26/2016	Tam Điệp, Ninh Bình
21.	Hoàng Anh T	1979	6872/16	5/11/2016	Đống Đa, Hà Nội
22.	Tường Xuân H	1967	16010017	7/4/2016	Thường Tín, Hà Nội
23.	Đặng Duy L	1958	16010535	7/6/2016	Đống Đa, Hà Nội
24.	Phạm Đức D	1972	16017000	8/8/2016	Cầu Giấy, Hà Nội



Hà Nội, ngày ..... tháng ..... năm 2017

Xác nhận của người hướng dẫn

*[Handwritten signature]*  
Lê Xuân Sơn

**Xác nhận của phòng KHTH  
Bệnh viện Ung bướu Hà Nội**



*[Handwritten signature]*  
TS.BS. Hàn Thị Bích Hợp

