

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hạ họng thanh quản có tỷ lệ bệnh mắc cao, ước tính năm 2012 có khoảng 115.130 bệnh nhân mới mắc trên toàn cầu. Tại Việt Nam, bệnh đứng thứ hai trong các ung thư vùng đầu cổ, sau ung thư vòm. Phần lớn bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản đến viện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn (III-IV) u lớn lan rộng, đã di căn hạch, hoặc di căn xa nên điều trị ít hiệu quả, tiên lượng xấu.

Trước đây, điều trị chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ thanh quản, mất đi khả năng phát âm, ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống, tỉ lệ tái phát và di căn cao. Trong 30 năm gần đây, hóa trị kết hợp xạ trị là những phác đồ cơ bản trong ung thư hạ họng thanh quản.

Luciano de Souza Viana (2015) cho thấy Taxane và Platin là phác đồ có tính đáp ứng cao, ít độc tính ở bệnh nhân ung thư đầu cổ. Andreas Dietz (2009) thấy phác đồ cisplatin và paclitaxel cũng cho thấy tính an toàn và ít độc tính trên bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản. Mặc dù vậy, các nghiên cứu trên chưa đánh giá đầy đủ về đáp ứng, độc tính, các yếu tố tiên lượng.

Ở Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào sử dụng phác đồ paclitaxel – cisplatin ở bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản. Tìm kiếm phác đồ điều trị đáp ứng tốt, ít độc tính và an toàn là rất cần thiết. Do đó, đề tài nghiên cứu: “**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 cisplatin kết hợp hóa xạ trị đồng thời.*
2. *Nhận xét một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.*

Những đóng góp mới của đề tài

Lần đầu tiên tại Việt Nam, nghiên cứu hóa trị trước phác đồ paclitaxel và cisplatin kết hợp với hóa xạ đồng thời trên bệnh nhân UT HHTQ giai đoạn muộn. Kết quả cho thấy hiệu quả tốt của phác đồ, chất lượng cuộc sống bệnh nhân được cải thiện. Đáp ứng chủ quan sau hóa trị trước (HTTr) 100%. Đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1, sau điều trị 61%. Sống thêm sau 3 năm theo dõi là 31,7%. Nghiên cứu cũng đã chỉ ra một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan, chủ quan sau HTTr và sau hóa xạ đồng thời (HXTĐT). Kết quả này cho thấy phác đồ có tính hiệu quả cao.

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ độc tính thấp lên huyết học, chức năng gan, thận và độc tính ngoài hệ tạo huyết khác. Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ di căn và các yếu tố ảnh hưởng đến tử vong ở bệnh nhân. Từ đó cho thấy mức độ an toàn của phác đồ.

Bố cục của luận án

Luận án gồm 123 trang, 38 bảng, 17 biểu đồ; 120 tài liệu tham khảo trong đó có 114 tài liệu nước ngoài. Phần đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 30 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang, kết quả nghiên cứu 34 trang, bàn luận 36 trang, kết luận 2 trang.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẶC ĐIỂM UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN

1.1.1. Tỷ lệ mắc ung thư hạ họng thanh quản

Ung thư biểu mô thanh quản trên thế giới ước tính khoảng 1,7% tổng số mới mắc.

1.1.2. Tỷ lệ mắc theo tuổi và giới:

Tuổi hay gặp là 40- 60 tuổi, hiếm gặp ở người trẻ dưới 40 tuổi. Nam và nữ tỷ lệ khoảng từ 4:1 và 20:1.

1.1.3. Yếu tố nguy cơ

Uống rượu và hút thuốc và một số yếu tố nguy cơ khác: amiang, khói diesel, cao su, bụi bần, acide,...

1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN

1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng

1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.2.3. Dạng lan tràn của bệnh ở giai đoạn muộn (III-IV)

- Ung thư thanh quản: Thượng thanh môn; Thanh môn; Hạ thanh môn

- Ung thư hạ họng: Xoang lê, Vùng sau nhẫn phễu, Thành sau họng.

1.2.4. Phân loại giai đoạn

Phân loại giai đoạn TNM theo tiêu chuẩn AJCC-2010

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

1.3.1. Chỉ định điều trị theo giai đoạn bệnh

- **Giai đoạn III, IVa, IVb:** HXTĐT với cisplatin là phương pháp phổ biến hoặc hóa trị trước sau đó HXTĐT

- **Giai đoạn IVc:** Chủ yếu là dùng hoá trị vớt vát với phác đồ có platinum.

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

Phẫu thuật triệt căn cắt hạ họng thanh quản toàn phần.

1.3.3. Xạ trị ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn muộn

Xạ trị lên u 70Gy, lên hệ thống hạch 50Gy phân liều 2Gy/ngày.

1.3.4. Hóa trị ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn muộn

- *Hóa trị trước xạ trị:* Điều trị hóa chất (đơn hoặc đa chất) một số chu kì trước xạ trị.

- *Hóa trị trước sau đó hóa xạ đồng thời:* điều trị này 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.

- *Hóa xạ trị đồng thời:* Chỉ định đồng thời có thể theo tuần hoặc theo chu kỳ 3 tuần/lần.

1.3.5. Liệu pháp trúng đích (Target Therapy)

Kháng thể đơn dòng kháng EGFR mới được áp dụng điều trị UT biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ như: Cetuximab, Nimotuzumab...

1.3.6. Nghiên cứu hóa xạ trị ung thư hạ họng thanh quản tại Việt Nam

Nghiên cứu của Ngô Thanh Tùng, Phạm Hữu Nhân điều trị HXTĐT với Cisplatin 30mg/m² bệnh nhân ung thư hạ họng giai đoạn III, IV(Mo).

1.4. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU HÓA TRỊ BỔ TRƯỚC PHÁC ĐỒ PACLITAXEL VÀ CISPLATIN KẾT HỢP HÓA XẠ ĐỒNG THỜI.

Nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2015), Cmelak AJ và cs (2007), Andreas Dietz và cs (2008) bệnh nhân UT HHTQ hóa trị trước phác đồ TC kết hợp hóa xạ trị đồng thời cho kết quả tốt.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 41 BN được chẩn đoán là ung thư hạ họng thanh quản giai đoạn III, IV chưa di căn xa. BN điều trị đủ 3 đợt HTTr sau đó được HXTĐT. Tại Bệnh viện K (17 BN) và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội (24 BN) từ tháng 1/2012 đến tháng 12/2016.

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. Cơ mẫu nghiên cứu

Cơ 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).

Thay số:

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

2.3. PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương tiện chẩn đoán: Khám lâm sàng và khám cận lâm sàng

2.3.2. Phương tiện điều trị

Máy gia tốc SIEMENS, Máy CLVT mô phỏng có nối mạng với phòng vật lý

2.4. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

- Tuổi, giới tính. Thói quen sinh hoạt: tiền sử uống rượu, hút thuốc.
- Lý do vào viện. Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện. Các triệu chứng cơ năng
- Các triệu chứng thực thể. Các triệu chứng toàn thân
- Chụp CLVT vùng cổ, siêu âm vùng cổ; các chỉ số huyết học, sinh hóa máu.
- Đánh giá giai đoạn TNM chính xác trước điều trị (AJCC-2010)

2.5. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

HTTr (neoadjuvant chemotherapy) phác đồ TC

+ Paclitaxel 175 mg/m² da, ngày 1.

+ Cisplatin 75 mg/m² da, ngày 1.

(chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ)

Sau 3 chu kỳ TC, BN được đánh giá đáp ứng và độc tính.

HXTĐT (concurrent chemoradiotherapy)

Các BN có chỉ định được HXTĐT: cisplatin 40 mg/m² da hàng tuần của liệu trình điều trị. 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 hỗ trợ trước

2.5.2. Quy trình HXTĐT với máy gia tốc

2.5.3. Đánh giá đáp ứng điều trị và độc tính

- Đánh giá thay đổi toàn trạng
- Đánh giá chất lượng cuộc sống: theo EORTC QLQ - H&N35.
- Đánh giá đáp ứng chủ quan.
- Đánh giá đáp ứng khách quan: Theo RECIST
- Đánh giá độc tính của điều trị: Theo CTCEA 3.0

2.5.4. Đánh giá sống thêm

- Theo dõi tối thiểu 6 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị, đánh giá sống thêm, nguyên nhân tử vong và các yếu tố ảnh hưởng đến tử vong.

2.6. QUẢN LÝ VÀ PHÂN TÍCH SỐ LIỆU

Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 12.0

2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc đạo đức và đảm bảo sự bí mật thông tin bệnh nhân theo quy định.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III, IV (M₀)

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

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

*Chấp hành liệu trình điều trị

Bảng 3.1. Mỡ khí quản, phẫu thuật mở thông dạ dày

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

Bảng 3.2. 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

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

Bảng 3.3. 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	-
Tổng	41	100	41	100	-

Bảng 3.4. Thay đổi thể trạng qua quá trình điều trị

Thể trạng	Trước điều trị (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	46,3	10	24,4	0,162	0,655
PS=2	0	0	10	24,4	19	46,3	-	-
PS=3	0	0	6	14,6	7	17,1	-	-
Tổng	41	100	41	100	41	100		

Bảng 3.5. 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 tinh dục	71,5	14,1	94,3	11,6	94,7	10,8	<0,001	<0,001
Khô miệng	0	0	8,9	16,7	14,6	27,9	-	-
Nước bọt nhầy 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

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

Bảng 3.6. Đánh giá đáp ứng tổn thương theo chụp cắt lớp vi tính

Thời điểm	Mean±SD	Min	Max
Trước điều trị (1)	32,8±15,8	12	100
Sau HTTr (2)	20,0±14,1	0	70
Sau HXTĐT (3)	17,8±17,4	0	66

Bảng 3.7. Đáp ứng khách quan qua quá trình điều trị

Sau HTTr	Sau HXTĐT				Tổng số BN (%)
	Hoàn toàn	Một phần	Không thay đổi	Tiến triển	
Hoàn toàn	1	0	0	0	1(2,4)
Một phần	3	21	7	0	31(75,6)
Không thay đổi	0	0	0	9	9 (22)
Tiến triển	0	0	0	0	0
Tổng số BN (%)	4 (9,8)	21 (51,2)	7 (16,1)	9 (21,9)	41 (100)

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

* Tác dụng không mong muốn lên hệ tạo huyết

Bảng 3.8. Tác dụng không mong muốn hệ tạo huyết sau điều trị

Mức độ	Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
CHỈ SỐ						
Sau HTTr						
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
Sau HXTĐT						
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

* Tác dụng không mong muốn lên gan, thận và sinh hoá máu

Bảng 3.9. Tác dụng không mong muốn lên gan, thận sau điều trị

Mức độ	Độ 1		Độ 2		Độ 3	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Chỉ số						
Sau HTTr						
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
Sau HXTĐT						
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

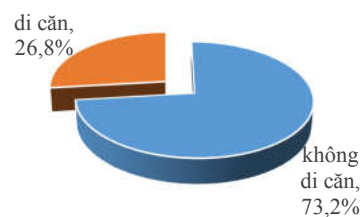
* Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.10. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Mức độ	Độ 1		Độ 2	
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Chỉ số				
Sau HTTr				
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
Sau HXTĐT				
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

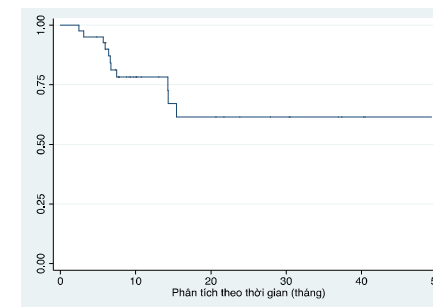
3.1.4. Theo dõi di căn và sống thêm sau điều trị

3.1.4.1. Theo dõi di căn



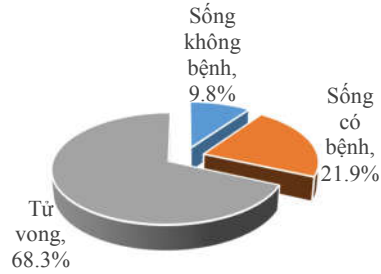
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ bệnh nhân có di căn sau điều trị

Có 11 BN chiếm 26,83% di căn sau quá trình điều trị. Thời gian di căn trung bình là 33,99 tháng.

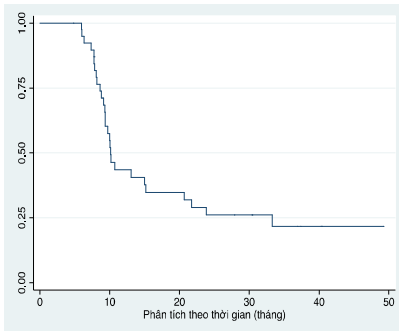


Biểu đồ 3.2. Thời gian bệnh nhân có di căn sau điều trị

3.1.4.2. Theo dõi sống thêm



Biểu đồ 3.3. Theo dõi sống thêm sau điều trị



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm trung bình là 20,2 tháng.

3.2. MỘT VÀI YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG 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 ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan sau HTTr

Bảng 3.13. Yếu tố ảnh hưởng đáp ứng khách quan sau HTTr

Đặc điểm	Đáp ứng		P		OR (95%CI)	
	Không	Có	n	%		
PS khi nhập viện	PS=1	6	5	45,5	0,0419	5,42 (1,11-26,47)
	PS=0	26	4	13,3		
Tổng		32	9	22,0		

Bảng 3.11 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
Tổng	28	100

Bảng 3.12 Sống thêm toàn bộ theo thời gian theo dõi

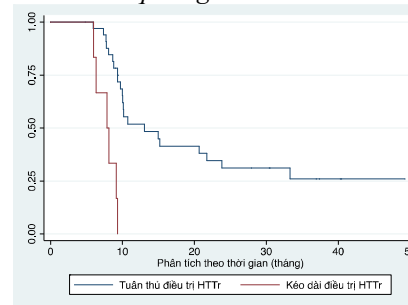
Thời gian sống	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Sau 12 tháng	20/41	48,8
Sau 24 tháng	14/41	34,2
Sau 36 tháng	13/41	31,7

Bảng 3.14. Yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan sau hóa xạ trị

Đặc điểm	Đáp ứng		P		OR (95%CI)	
	Không	Có	n	%		
Đáp ứng khách quan sau HTTr	Không	2	7	77,8	0,017	8,94 (1,28-100,0)
	Có	23	9	28,1		
Đáp ứng chủ quan sau HXTĐT	Có	3	11	78,6	<0,001	16,13 (3,24-80,22)
	Không	22	5	18,5		
Tổng		25	16	39,0		

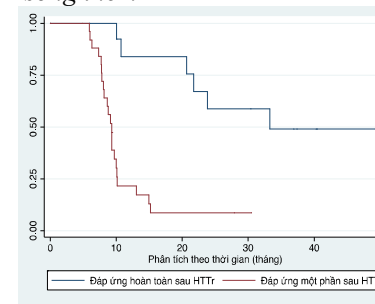
3.2.2. Một số yếu tố liên quan đến nguy cơ tử vong và sống thêm

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

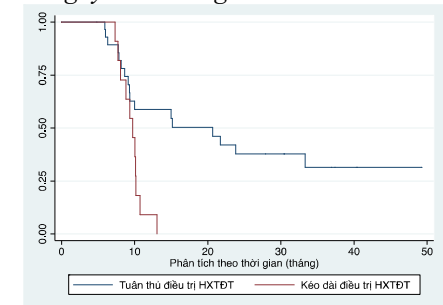


Biểu đồ 3.5. Phân tích sống thêm theo việc tuân thủ điều trị HTTr

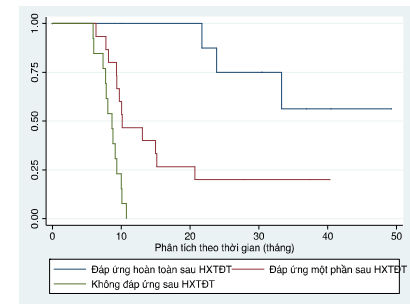
* Liên quan giữa đáp ứng chủ quan, thể trạng với nguy cơ tử vong và sống thêm



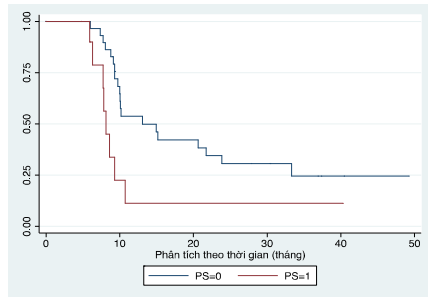
Biểu đồ 3.7. Phân tích sống thêm theo đáp ứng chủ quan sau HTTr



Biểu đồ 3.6. Phân tích sống thêm theo việc tuân thủ điều trị HXTĐT

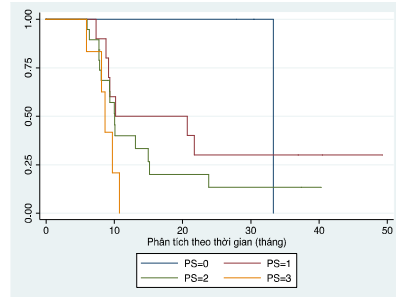


Biểu đồ 3.8. Phân tích sống thêm theo đáp ứng chủ quan sau HXTĐT

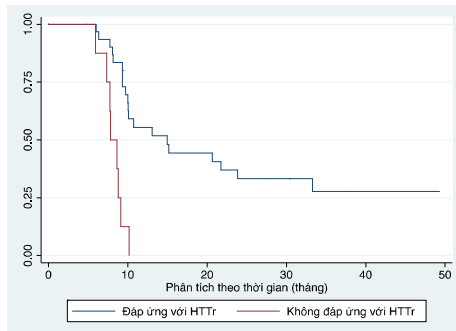


Biểu đồ 3.9. Phân tích sống thêm theo PS lúc nhập viện

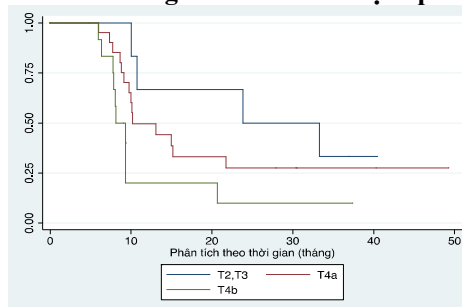
* Liên quan giữa đáp ứng khách quan với nguy cơ tử vong và sống thêm



Biểu đồ 3.10. Phân tích sống thêm theo PS sau HXTĐT

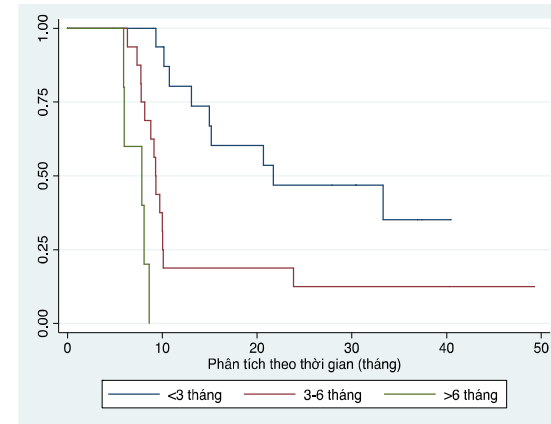


Biểu đồ 3.11. Phân tích sống thêm theo mức độ đáp ứng khách quan



Biểu đồ 3.12. Phân tích sống thêm theo giai đoạn T

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



Biểu đồ 3.13. Phân tích sống thêm theo thời gian từ lúc có biểu hiện bệnh đến khi vào viện

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ HẠ HỌNG THANH QUẢN GIAI ĐOẠN III, IV (M₀)

4.1.1. Đặc điểm bệnh nhân

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

***Chấp hành liệu trình điều trị**

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.

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

- *Thay đổi chỉ số toàn trạng trong quá trình điều trị*

Tương tự Trần Bảo Ngọc (2011) sử dụng phác đồ TCF. Khác biệt với Ngô Thanh Tùng (2011), ban đầu 100% bệnh nhân PS=0, sau HXTĐT với PS=0 là 13,3%.

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

Đáp ứng chủ quan sau HTTr TC: Tương tự Trần Bảo Ngọc (2011), đáp ứng sau HTTr là 63,71%, thuyên giảm 34% và không thay đổi 3,5%.

Đáp ứng chủ quan sau điều trị HXTĐT: So sánh với Ngô Thanh Tùng (2011) đáp ứng hoàn toàn 56,7%. Kết quả này cao hơn chúng tôi vì tác giả chỉ nghiên cứu trên các đối tượng sau khi có đáp ứng sau giai đoạn hóa trị trước. Trong khi chúng tôi nghiên cứu trên đối tượng cả đáp ứng và không đáp ứng sau hóa trị phác đồ TC.

- *Chất lượng cuộc sống qua quá trình điều trị*

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự so với Trần Bảo Ngọc (2011) điểm QoL sau điều trị vấn đề về ngủ, nếm từ 23,4 đến 31,2, điểm nói chuyện sau điều trị là 27,7, điểm biểu hiện ho là 19,5, điểm khô miệng 60,2, dính nước bọt 51,1 .

Như vậy, đáp ứng chủ quan trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các phác đồ HXT với TCF của Trần Bảo Ngọc và phác đồ HXT của Ngô Thanh Tùng. Phác đồ TC trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân ít mệt mỏi hơn, cảm nhận sự thay đổi tốt hơn. Đặc biệt là sử dụng hóa trị 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.

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

- *Mức độ đáp ứng khách quan sau HTTr*

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn Luciano de Souza Viana (2016) đáp ứng hoàn toàn 5%, một phần 50%, đáp ứng nói chung 55%. Kết quả chúng tôi thấp hơn Prakash B (2008) với đáp ứng hoàn toàn 65%, một phần là 26%.

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

- *Mức độ đáp ứng khách quan sau HXTĐT*

Cùng một phác đồ kết quả của chúng tôi thấp hơn Prakash B (2008), sau HXTĐT đáp ứng là 91%. Luciano de Souza Viana (2016), đáp ứng hoàn toàn là 40%. Nghiên cứu TAX 323 cho thấy đáp ứng sau HXTĐT nhóm điều trị TCF là 72%, nhóm điều trị CF là 59%.

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 phác đồ hoá chất trước TC kết hợp hoá xạ trị đồng thời

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

Kết quả chúng tôi thấp hơn Trần Bảo Ngọc hạ bạch cầu sau HTTr và HXTĐT lần lượt là 51,3% (59 BN) và 59,1% (68 BN). Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn Ngô Thanh Tùng (2011) hạ bạch cầu là 43,4% (độ 3, độ 4 chiếm 5%), hạ bạch cầu hạt 28,3% (3,3% độ 3).

Kết quả của chúng tôi tương tự Prakash B (2008) phác đồ HXT tuần tự paclitaxel và carboplatin bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính là 5/12 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Lauren C (2014). Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với nghiên cứu TAX 323, trong đó sau hóa chất độc tính nhóm CF là 52,5%, nhóm TCF là 76,9%.

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

Độc tính lên chức năng gan: Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn Trần Bảo Ngọc (2011). Nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Ngô Thanh Tùng (2011)

Độc tính chức năng thận: Kết quả của chúng tôi thấp hơn Trần Bảo Ngọc (2011). Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn Ngô Thanh Tùng (2011).

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

Nôn/buồn nôn: So sánh Luciano de Souza Viana (2015) giai đoạn hóa trị TC tỷ lệ nôn/buồn nôn là 25%, trong đó mức 1 là 21,7% mức 2 là 3,3%.

Các độc tính 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 cũng bị trì hoãn thời gian điều trị do độc tính.

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**

Nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Prakash B. Chougule (phác đồ paclitaxel và carboplatin) có tỷ lệ di căn là 21% (9/43 bệnh nhân). Kết quả của chúng tôi cao hơn Ngô Thanh Tùng (2011) với tỷ lệ 13,3%. Theo Ngô Thanh Tùng (2011), căn phổi chiếm 1 nửa số bệnh nhân ung thư hạ họng thanh quản điều trị ngay bằng phác đồ HXTĐT cisplatin.

*** Theo dõi sống thêm**

*** Tỷ lệ tử vong:** So sánh với 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%. 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.

So sánh 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.

So sánh với Prakash B và các cs (2008) ở phác đồ hóa xạ trị tuần tự (phác đồ 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 43,18%.

Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ sống sau 36 tháng cao hơn khi so sánh với phác đồ HXTĐT của Ngô Thanh Tùng (2011), kết quả cho thấy tỷ lệ sống sau 36 tháng là 14%, trong đó sống không bệnh là 5%

Nguyên nhân tử vong chính:

So sánh với Ngô Thanh Tùng (2011) nguyên nhân tử vong chính do bệnh tiến triển chiếm 38,5%; tái phát 15,4%; di căn 15,4%; suy kiệt 20,5%.

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 toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2015), thời gian sống thêm trung vị là 13 tháng.

4.2. MỘT VÀI YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG 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**

Có mối liên quan giữa thời gian từ lúc có biểu hiện đến khi vào viện với đáp ứng chủ quan sau điều trị HTTr. Người bệnh được phát hiện sớm hơn để điều trị hơn không chỉ đáp ứng cơ năng tốt, mà còn đảm bảo sức khỏe tốt hơn. Do đó việc phát hiện sớm và điều trị kịp thời là rất cần thiết trong việc đảm bảo hiệu quả điều trị.

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 ($p < 0,05$).

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 ảnh hưởng 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 không ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan theo RECIST ($p > 0,05$), trong đó PS khi nhập viện có ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan ($p < 0,05$). So sánh với Luciano de Souza Viana (2016), 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 ($p = 0,038$). 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 điều trị hóa chất.

*** Một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng 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, 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 đáp ứng khách quan sau HTTr, đáp ứng chủ quan sau HXTĐT có ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan sau HXTĐT ($p < 0,05$).

Tương tự với nghiên cứu của Luciano de Souza Viana (2016) cho thấy đáp ứng sau điều trị sau hóa trị trước có ảnh hưởng đến đáp ứng sau điều trị HXTĐT ($p < 0,001$).

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. 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 ($p < 0,05$).

4.2.2. Một số 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*

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 Trần Bảo Ngọc trên bệnh nhân ung thư đầu cổ, trong đó việc tuân thủ phác đồ điều trị làm tăng thời gian sống thêm ở bệnh nhân.

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

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 ST*

Tương tự với 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 $p = 0,015$.

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 hóa trị hỗ trợ trước không hiệu quả.

** Liên quan giữa giai đoạn bệnh với nguy cơ tử vong và ST*

Sánh với Andreas Dietz (2009) trên bệnh nhân UT HHTQ được điều trị bằng hóa xạ trị tuần tự phác đồ TC, kết quả cho thấy sống thêm không có mối liên quan đến giai đoạn bệnh.

Giai đoạn T ảnh hưởng đến nguy cơ tử vong 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 ST*

Nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Trần Bảo Ngọc (2011). Như vậy, BN được phát hiện bệnh sớm ≤ 6 tháng có thời gian ST trung bình dài hơn có ý nghĩa so với các trường hợp phát hiện bệnh sau 6 tháng.

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. Thể trạng sau HTTr 73,2% PS=0, sau HXTĐT còn 12,2% PS=0. 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: 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%. Sau HXTĐT giảm bạch cầu 17,1%, giảm neutrophil 14,6%; giảm hồng cầu 65,8%.

+ 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.

- Theo dõi di căn và sống thêm: Di căn: Tỷ lệ 26,8%; Thời gian di căn trung bình là 33,9 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 so với 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; tuân thủ HXTĐT; đáp ứng chủ quan sau HTTr, đáp ứng chủ quan sau HXTĐT; thể trạng khi nhập viện, thể trạng sau HXTĐT, đáp ứng khách quan sau HTTr; giai đoạn T. Thời gian biểu hiện đến khi vào viện.

INTRODUCTION

Hypopharyngeal cancer has a high incidence and it was reported in 2012 with about 115,130 new patients in the worldwide. In Vietnam, this disease is ranked second in the head and neck cancer, after nasopharyngeal cancer. Most patients with hypopharyngeal cancer have been gone to the hospital when the disease was at the late phase (III-IV) with the spread large tumors, metastatic node, nodal blood vessels or distant metastasis; therefore the treatment will be less effective and bad quality in consequence.

In fact, synergy and cutting of thyroid cartilage have been applied in treatment of hypopharyngeal cancer at phase III-IV (M0). Therefore, the patient has been losen the speech capacity, high rate of relapse and metastasis. In the past 30 years, chemoradiotherapy has been the basic treatment for hypopharyngeal cancer.

Luciano de Souza Viana (2015) reported that Taxane and Platin have had high responsiveness and less toxic for the patient in head and neck cancer. Andreas Dietz (2009) demonstrated that cisplatin and paclitaxel has been more safety and less toxic to the hypopharyngeal cancer patients. However, these previous studies have not completely assessed about responses, toxicity and prognostic factors.

In Vietnam, there have been no studies using paclitaxel-cisplatin regimen in patients with hypopharyngeal cancer. Therefore, development of the regiments with good response, less toxic and safe to patients is necessary. The present study is aim to: ***Study on application induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy hypopharyngeal cancer in phase III, IV (M0)***. The objectives are to:

1. Evaluate the results of induction chemotherapy with paclitaxel và cisplatin regime in combination to the chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer in phase III, IV (M0)
2. Assessment of some related factors to treatment outcomes

New contribution of the present research

In Vietnam, it was the first time using induction chemotherapy with paclitaxel và cisplatin regimen in combination to chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer patients in the late phases. The results demonstrated the good response of regimen and living quality of patients was improved. The subjective response of induction chemotherapy was 100%. The objective response according to the RECIST 1.1 was 61% after treatment. Life expectancy was extended 3 years was 31.7%. The present study also indicated that the subjective and objective responses of induction chemotherapy and chemoradiotherapy were affected by some factors. The results demonstrated that the regimen has high effectively.

The results of this research showed the low toxicity to hematologic, liver and kidney function and other outside hematopoietic systems. This research also indicated the metastatic rate and factors affecting to the mortality of patients. As a consequence, this research demonstrated the safety of the regimen.

Outline of this thesis

Thesis has 123 pages, 38 tables, 17 figures and 120 references in which it has 114 international publications. The introduction included 2 pages. Literature review 30 pages. Material and Methods had 19 pages. Results and discussion of the present research was 34 and 36 pages, respectively. Finally, conclusion was presented in 2 pages.

CHAPTER I. LITERATURE REVIEW

1.1. CHARACTERISTICS OF HYPOPHARYNGEAL CANCER

1.1.1. Rate of hypopharyngeal cancer

Laryngeal carcinoma in the world has been estimated at 1.7% of the total new incidence.

1.1.2. Incidence by age and sex:

The most common age group is 40 to 60 years old. It is rare in young people under 40 years of age. Overall male and female ratio was between 4: 1 and 20: 1.

1.1.3. Risk factors

Drinking and smoking and some other risk factors: asbestos, diesel smoke, rubber, dirt, acids, ...

1.2. DIAGNOSTIC OF HYPOPHARYNGEAL CANCER

1.2.1. Clinic diagnostic methods

1.2.2. Subclinic diagnostic methods

1.2.3. Spread of the disease in the late phases (III-IV)

-Laryngeal cancer: Supraglottic, Glottic and Subglottic spaces

-Hypopharyngeal cancer: Pyriform sinus, Post cricoid region and Posterior pharyngeal wall

1.2.4. Phase clarification

Classification of TNM stages based on the AJCC-2010 standards

1.3. TREATMENT OF HYPOPHARYNGEAL CANCER AT THE LATE PHASES

1.3.1. Indications for treatment by disease stage

- **Phase III, IVa, IVb:** chemoradiotherapy with cisplatin is common method to treat the hypopharyngeal cancer or using induction chemotherapy and then radiotherapy

- **Phase IVc:** Mainly using rescue chemotherapy with platinum

1.3.2. Surgery for hypopharyngeal cancer patients in the late phase

Surgical is to cut down hypopharynx

1.3.3. Radiotherapy for hypopharyngeal cancer in the late phases

Radiotherapy to tumor has been 70Gy, to node systems about 50Gy with dosage of 2Gy/day

1.3.4. Chemotherapy for hypopharyngeal cancer in the late phase

- *Chemotherapy before radiotherapy:* chemotherapy (single chemical or multichemicals) for some periods before radiotherapy.

- *Induction chemotherapy and then chemoradiotherapy:* This treatment reduces the risk of distant metastasis as well as reducing the size of tumors and nodes; which facilitates the subsequent radical treatment.

- *Chemoradiotherapy:* Chemoradiotherapy can be prescribed weekly or every 3 weeks.

1.3.5. Target Therapy

New EGFR-mono-clonal antibodies have been used to treat certain types of cancer including cancer of head neck in recent years such as Cetuximab and Nimotuzumab

1.3.6. Research on chemoradiotherapy for hypopharyngeal cancer in Vietnam

Ngo Thanh Tung and Pham Huu Nhan have studied chemoradiotherapy treatment with Cisplatin 30mg/m² for hypopharyngeal cancer patients in the phase III, IV(Mo).

1.4. SEVERAL STUDIES ON INDUCTION CHEMOTHERAPY WITH PACLITAXEL AND CISPLATIN REGIMEN IN COMBINATION TO CHEMORADIOTHERAPY

Luciano de Souza Viana (2015), Cmelak AJ et al. (2007) and Andreas Dietz et al. (2008) studied on patient with head and neck cancer to be treated by chemoradiotherapy with TC regimen showed the good responses

CHAPTER 2

MATERIAL AND METHODS

2.1. PATIENTS

41 patients were diagnosed with hypopharyngeal cancer at phase III, IV and not be distant metastatic. Patients were treated 3 times by chemotherapy and then were treated by chemoradiotherapy at the K hospital (17 patients) and at Hanoi Oncology hospital from January 2016 to December 2016.

2.2. DESIGN AND SAMPLE SIZE

2.2.1. Design

Design of clinical intervention study without control group.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

The intervention sample size was estimated by 1 ratio according to the World Health Organization sample size (Simple Size), as follows:

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

In which:

n: number of patients needed.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (confidential 95%)

d= 0,1 (Minimum allowable error)

p=0,89: ratio responses to induction chemotherapy. According to the research of Cmelak et al. (2007), 44 patients were treated three cycles with TC chemical (paclitaxel and carboplatin) at the date 1, 22 and 43 as the regimen of the present research.

Repladed by number:

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

2.3. METHODS

2.3.1. Diagnostic facilities

Clinical and subclinical examinations.

2.3.2. Treatment methods

SIEMENS accelerator, CLVT simulator connected to the physical room

2.4. PRESEARCH ARAMETERS

- Age and sex. Living habits: history of drinking, smoking.
- Reason for hospitalization. The time from the onset of symptoms to the hospital. Functional symptoms
- Physical symptoms. Systemic symptoms

- CLVT of neck area, neck ultrasound; the hematological index, biochemical blood.

- Assessment of accurate TNM before treatment (AJCC-2010)

2.5. TREATMENT STEPS

Induction chemotreraapy (neoadjuvant chemotherapy) with TC regimen

+ Paclitaxel 175 mg/m² skin, date 1.

+ Cisplatin 75 mg/m² skin, date 1.

(Period of 21 days x 3 cycles)

After 3 TC cycles, patients were evaluated for response and toxicity.

Chemoradiotherapy (concurent chemoradiotherapy)

Patients were assigned chemoradiotherapy: using cisplatin 40 mg/m² skin weekly treatment. At the same time using chemotherapy, the patient was treated radiotherapy by accelerator.

2.5.1. Procedures of 3 times of induction chemotherapy

2.5.2. Procedures of chemoradiotherapy with accelerator

2.5.3. Assessment of response and toxicity

- Assessment of overall change: based on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale of after treatment in comparition to before treatment.

- Assessment of living quality: according to EORTC QLQ - H & N35.

- Assessment of the subjective response.

- Assessment of objective response: According to RECIST standards

- Assessment of toxicity of treatment: According to CTCEA 3.0

2.5.4. Assessment of over survival

All patients were monitorred for at least 6 months after the end of treatment and the end of the study. Assessment of life expectancy included the additional life expectancy, cause of death and factors affecting death

2.6. Statistical analysis

Using software of STATA 12.0 for statistical analysis of data

2.7. Ethics

Studying in compliance with ethical principles of Hanoi Medical University and ensuring the confidentiality of patient information as prescribed

CHAPTER 3 RESULTS

3.1. RESULTS OF TREATING THE HYPOPHARYNGEAL CANCER IN PHASE III, IV (Mo)

3.1.1. Patients characteristics

3.1.2. Treatment results of induction chemotherapy in combination with chemoradiotherapy

* Accepted the executive therapy

Table 3.15. Opening trachea and synergy to open stomach

Treatment	No. of patients (n)	Percentage (%)
Opening trachea	4	9,8
Opening stomach	3	7,3
Not agree to synergy	3	7,3
No treatment	31	75,6
Total	41	100

Table 3.16. Executive therapy

Follow treatment		No. of patients (n)	Percentage (%)
Treated by induction chemotherapy	On time	35	85,4
	Extended	6	14,6
Treated by chemoradiotherapy	On time	30	73,2
	Extended	11	26,8

* *Assessment of subjective response and personal status through treatment*

Table 3.3. Level of subjective response after treatments

Level of subjective response	Induction chemotherapy		Chemoradiotherapy		P
	Number (n)	(%)	Number (n)	(%)	
Complete Response	15	36,6	12	29,3	0,4807
Partial Response	26	63,4	15	36,6	0,0152
Stable Disease	0	0	14	34,1	-
Progressive Disease	0	0	0	0	-
TỔNG	41	100	41	100	-

Table 3.17 Changes in life quality during treatment

PS	Before treatment (1)		Induction chemotherapy (2)		Chemoradiotherapy (3)		P _(1,2)	P _(1,3)
	No. (n)	(%)	No. (n)	(%)	No. (n)	(%)		
PS=0	30	73,2	6	14,6	5	12,2	<0,001	<0,001
PS=1	11	26,8	19	46,3	10	24,4	0,162	0,655
PS=2	0	0	10	24,4	19	46,3	-	-
PS=3	0	0	6	14,6	7	17,1	-	-
Tổng	41	100	41	100	41	100		

Table 3.18 Changes in life quality after treatment

Issue	Before treatment (1)		Induction chemotherapy (2)		Chemoradiotherapy (3)		p (1,2)	p(3,4)
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		

Pain	11,6	10,5	5,7	7,1	6,5	8,0	<0,001	<0,001
Swallow hard	65,2	17,8	25,8	23,6	32,3	32,0	<0,001	<0,001
Sense	0,8	3,6	19,5	11,7	24,0	20,4	<0,001	<0,001
Speaking	67,8	25,7	33,6	29,8	36,0	34,1	<0,001	<0,001
Communication	24,1	16,5	16,3	17,7	20,0	21,6	<0,001	<0,001
Sex	71,5	14,1	94,3	11,6	94,7	10,8	<0,001	<0,001
Dry mouth	0	0	8,9	16,7	14,6	27,9	-	-
Sticky mucus saliva	2,4	8,8	7,3	15,8	13,8	27,9	0,0124	0,0046
Cough	67,5	25,3	28,5	27,5	31,7	34,1	<0,001	<0,001
Tired	41,5	19,4	49,6	21,2	55,3	26,5	<0,001	<0,001

** Assessment of objective response*

Table 3.6. Assessment of lesion response by computerized tomography

Time	Mean±SD	Min	Max
Before treatment	32,8±15,8	12	100
After induction chemotherapy	20,0±14,1	0	70
After chemoradiotherapy	17,8±17,4	0	66

Table 3.7. Objective response after treatments

Induction Chemotherapy	Chmoradiotherapy				Total
	Complete Response	Partial Response	Stable Disease	Progressive Disease	
Complete Response	1	0	0	0	1
Partial Response	3	21	7	0	31
Stable Disease	0	0	0	9	9
Progressive Disease	0	0	0	0	0
Total	4 (9,8)	21 (52,2)	7 (16,1)	9 (21,9)	41 (100)

3.1.3. Side effects of induction chemotherapy in combination with chemoradiotherapy

* Side effects on hematopoietic system

Table 3.8. Side effects on hematopoietic system after treatments

Indicators		Grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
		(n)		(n)		(n)		(n)	
Leukocytes	Induction chemotherapy	0	0	0	0	0	0	0	0
	Chemoradiotherapy	4/41	9,8	2/41	4,9	1/41	2,4		
Lymphocyte	Induction chemotherapy	0	0	0	0	0	0	0	0
	Chemoradiotherapy	6/41	14,6	12/41	29,3	3/41	7,3		
Neutrophil	Induction chemotherapy	2/41	4,9	0	0	1/41	2,4		
	Chemoradiotherapy	3/41	7,3	2/41	4,9	1/41	2,4		
Hemophilia	Induction chemotherapy	16/41	39,0	0	0	0	0		
	Chemoradiotherapy	25/41	65,8	0	0	0	0		
Hemoglobin	Induction chemotherapy	37/41	90,2	0	0	1/41	2,4		
	Chemoradiotherapy	31/41	75,6	5/41	12,2	0	0		
Thrombocytes	Induction chemotherapy	2/41	4,9	0	0	0	0		
	Chemoradiotherapy	6/41	14,6	1/41	2,4	1/41	2,4		

* Side effects on liver, kidney and biochemical blood after treatments

Table 3.9. Side effects on liver and kidney after treatments

Indicators	Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
Induction chemotherapy						
Increase AST	2	4,9	0	0	0	0
Increase ALT	3	7,3	1	2,4	0	0
Increase Ure	3	7,3	0	0	0	0
Increase Créatinine	3	7,3	0	0	0	0
Chemoradiotherapy						
Increase AST	2	4,9	0	0	0	0
Increase ALT	2	4,9	1	2,4	0	0
Increase Ure	0	0	0	0	1	2,4
Increase Créatinine	1	2,4	0	0	0	0

* Side effects outside the hematopoietic system

Table 3.10. Side effects outside the hematopoietic system after treatments

Indicator	Grade 1		Grade 2	
	No. (n)	(%)	No. (n)	(%)
Induction chemotherapy				
Vomitted	12	29,3	0	0
Nôn	3	7,3	0	0
Nausea	2	4,9	0	0
Tiêu chảy	0	0	0	0
Mucositis	31	75,6	0	0
Chemoradiotherapy				
Vomitted	15	36,6	1	2,4
Nôn	5	12,2	0	0
Nausea	5	12,2	0	0

Tiêu chảy	5	12,2	0	0
Mucositis	32	78,0	0	0

3.1.4. Metastatic and over survival monitoring

3.1.4.1 Metastatic monitoring

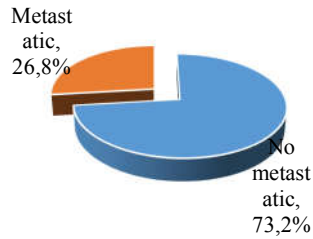


Fig. 3.14. Percentage of metastatic patients after treatment

After treatment, 11 patients (26,83%) have been metastatic. It took about 33.99 months for metastatic

3.1.4.2. Survival monitoring

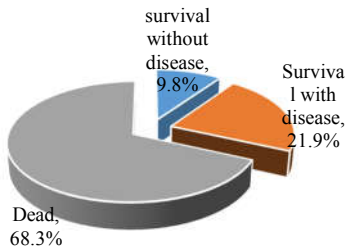


Fig 3.16. Survival duration after treatment

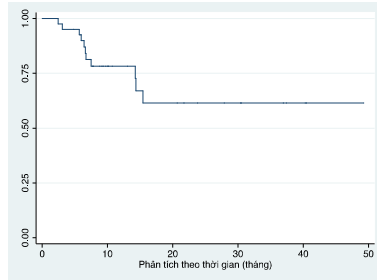


Fig. 3.15. Duration for metastatic patients after treatment

Table 3.11. Main cause of death of patients

Causes	No (n)	(%)
Metastatic	10	35,7
Recur	5	17,9
Exhausted	13	46,4
Total	28	100

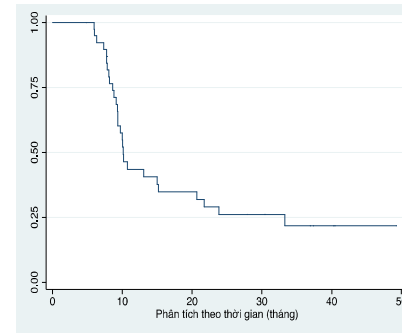


Fig 3.17. Survive more after treatment

The average of over survival of patients was about 20.2 months.

Table 3.19. Survival monitoring after treatment

Time	No. (n)	(%)
After 12 months to be treated	20/41	48,8
After 24 months to be treated	14/41	34,2
After 36 months to be treated	13/41	31,7

3.2. FACTORS IMPACTING THE RESULTS OF TREATMENT

*** Factors affecting subjective response after treatment**

Table 3.13. Factors affecting subjective response after treatment

Symptom	Response		No		Yes		p	OR
	PS=1	PS=0	N	%	N	%		
PS hospitalize	5	4	5	45.5	6	54.5	0.0419	5.42 (1.11-26.47)
			4	13.3	26	86.7		
Total			14	9	22	32	78.0	

Table 3.14. Factors affecting the objective response after chemoradiotherapy

Items	Response		No		Yes		p	OR (95% CI)
	No	Yes	N	%	N	%		
Subjective response after chemotherapy	No	Yes	7	77,8	2	22,2	0,017	8,94 (1,28-100,0)
	9	28,1	23	71,9				
Subjective response after chemoradiotherapy	Yes	No	11	78,6	3	21,4	<0,001	16,13 (3,24-80,22)
	5	18,5	22	81,5				
Total			16	39,0	25	61,0		

3.2.2. Factors affecting the over survival and death rate

** Relationship between accepted treatment with over survival and motarity risk*

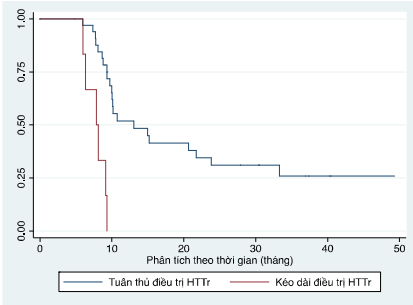


Fig. 3.18. Relationship between accepted treatment and over survival

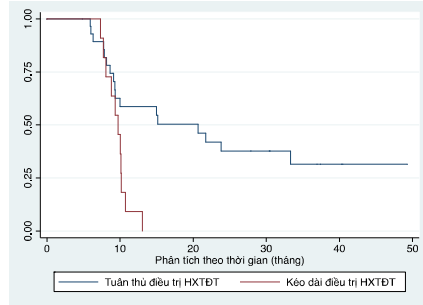


Fig. 3.19. Relationship between accepted treatment and motarity risk

** Relationship between subjective response, PS, with motarity risk and over survival*

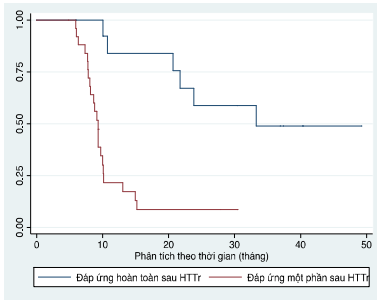


Fig 3.20. Relationship between subjective response, PS, with over survival after induction chemotherapy

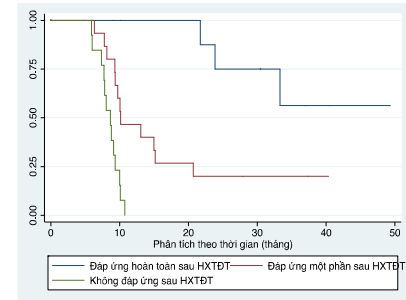


Fig 3.21. Relationship between subjective response, PS, with over survival after chemotherapy

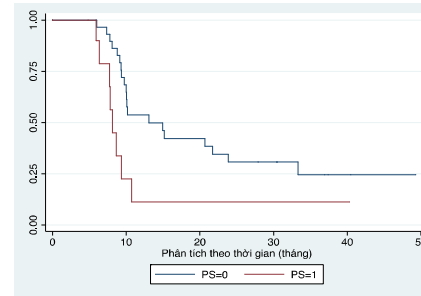


Fig 3.22. Relationship between PS of hopitalization with over survival

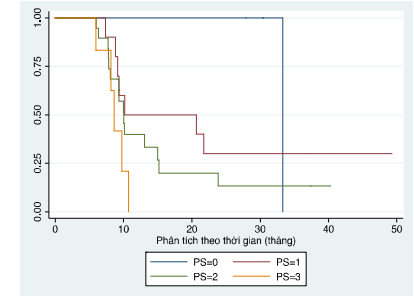


Fig 3.23. Relationship between PS with over survival after chomoradiotherapy

** Relationship between objective response with over survival and motarity risk*

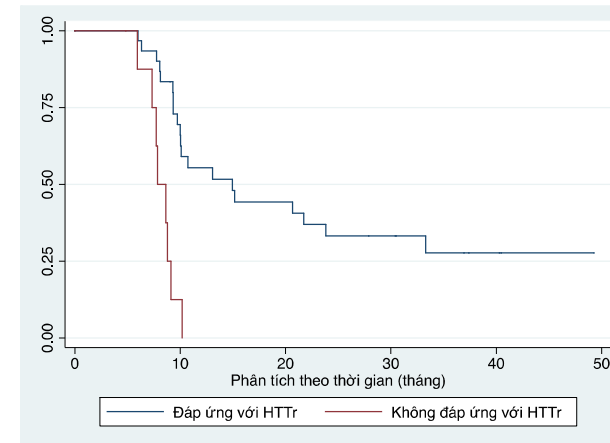


Fig 3.24. Relationship between objective response with over survival

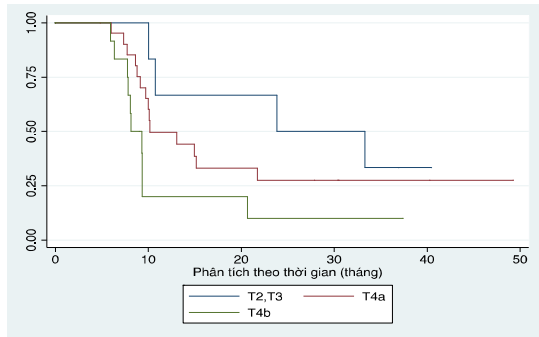


Fig 3.25. Relationship between over survival with T phase

* Relationship between characteristics of patient with over survival and motarity risk

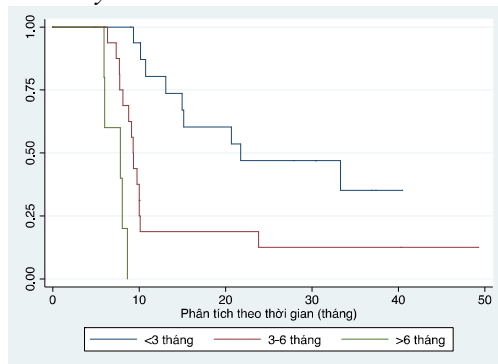


Fig 3.26. Over survival from having symptoms to hospitalization

CHAPTER 4. DISCUSSION

4.1. TREATMENT RESULTS OF HYPOPHARYNGEAL CANCER IN PHASE III, IV (Mo)

4.1.1. Characteristics of patients

4.1.2. Efficiency of induction chemotherapy with regime of TC in combination with chemoradiotherapy

*Accepted the executive therapy

Patients rejected the surgery to open the trachea and to open the stomach could be died early, respiratory failure and exhausted because of inability in eating. Therefore, it would affect the rate of survival and survival duration in this research.

* Assessment of the subjective response and changing the personal status during treatment

- Changing the personal status during treatment

The results are similar with Tran Bao Ngoc (2011), In contrast, in the research of Ngo Thanh Tung (2011), 100% of of patients was in PS=0 and PS=0 was 13.3% after treating by chemoradiotherapy.

* Assessment of the subjective response during treatment

Subjective response after treating by induction chemotherapy

TC: the results of this research was agreed with previous research by Tran Bao Ngoc (2011), response to induction chemotherapy was 63.71%, reduced by 34% and no change about 3.5%.

Subjective response after treating by chemoradiotherapy:

Compared with Ngo Thanh Tung (2011), it had the completed response about 56.7%. Those results are higher than this research because authors only studied on patients who had response after induction chemotherapy. In the meanwhile, the present study was implemented on the patients who were response and non-response to chemotherapy with TC regimen.

- Quality of life through treatment

Our research is similar to that of Tran Bao Ngoc (2011). QoL score after treatment for tasting, tasting from 23.4 to 31.2, talk point after treatment was 27.7, cough score is 19.5, dry mouth 60.2, saliva spray 51.1.

In conclusion, subjective response in our study was higher than that of chemoradiotherapy using TCF regimen of Tran Bao Ngoc and

chemoradiotherapy of Ngo Thanh Tung. The TC regimen in our study was less tiring and felt better. In particular, using non-surgical TC chemotherapy, patients can still communicate during and after treatment. This has positive implications for patients as they communicate with the society.

*** Assessment of objective response of induction chemotherapy with TC regimen in combination with chemoradiotherapy**

- Level of objective response after induction chemotherapy

The results of this study were higher than that of the study of Luciano de Souza Viana (2016), with complete response of 5%, partial response of 50%, and general response of 55%. However, the results of this study were lower than that in the research of Prakash B (2008), with complete response of 65% and partial response of 26%.

In conclusion, response rates of induction chemotherapy were comparable to TCF regimen and were higher than CF regimen, if they were compared with TAX 323.

- Level of objective response of chemoradiotherapy

Although this study and previous study of Prakash B (2008) used the same regimen, the results of this study were lower, with 91% of response of chemoradiotherapy. In the study of Luciano de Souza Viana (2016), the complete response was 40%. Studies in TAX 323 showed that responses of chemoradiotherapy of TCF group was 72% and 59% for CF treatment group

In conclusion, response rate of chemoradiotherapy in this study was similar to the TCF regimen of TAX 323. This study also showed that the response rate was higher than that in the previous studies using CF regimen.

4.1.3. Side effects of induction chemotherapy with TC regimen in combination with chemoradiotherapy

*** Side effect on hematopoietic system**

The results of this study were lower than those of Tran Bao Ngoc, leukemia reduced approximately 51.7% (59 patients) for

induction chemotherapy and 59.1% (68 patients) for chemoradiotherapy treatment. These results were also lower than Ngo Thanh Tung (2011), the rate of reducing white blood cell was 43.4% (3 and 4 level about 5%). The reducing rate of granulocytes was about 28.3% (3.3% at level 3).

The reducing rate of neutrophil in this study (5/12 patients) were similar to that of Prakash B et al. (2008) study who used chemoradiotherapy with paclitaxel and carboplatin regimen. This result was also lower than Lauren C et al. (2014). This study was much lower than the TAX 323 study, in which CF toxicity was 52.5% and 76.9% for TCF group.

*** Side effect on liver, kidney and some biochemical indicators of blood**

Toxicity to liver function: This research was higher than Tran Bao Ngoc (2011). However, it was lower than that in Ngo Thanh Tung (2011).

Toxicity to kidney function: The results in this study were lower than that of Tran Bao Ngoc (2011). However, it was higher than that of Ngo Thanh Tung (2011).

*** Toxicity to non-hematopoietic system**

Vomiting / nausea: Compared with Luciano de Souza Viana (2015), the rate of vomit was 25% during treatment of chemotherapy with TC, in which 21.7% of level 1, 3.3% of level 2.

Non-haematopoietic toxicities were controlled at the time of initiation of treatment. In the trial of Hitt (2005), the rate of oral mucositis was significantly higher in the CF group due to higher doses of 5-FU compared with the TCF dose; thus patient was postponed to treat due to toxicity.

Suggestions from overseas studies have suggested a new direction for research in Vietnam because of the fact that research on

treatment and care to improve the quality of life of patients has not been properly considered.

4.1.4. Over survival and metastatic after treatment

*** Metastatic monitoring**

The results of this study was higher than that of Prakash B. Chougule et al (paclitaxel and carboplatin regimen) with a metastatic rate of 21% (9/43 patients). The results also were higher than that in Ngo Thanh Tung (2011) with the metastatic rate of 13.3%. According to Ngô Thanh Tùng (2011), lung metastatic accounts for half of patients in hypopharyngeal cancer who were treated by chemoradiotherapy with cisplatin regimen.

*** Over survival after treatment**

*** Mortality rate:** Compared with chemoradiotherapy using TC regimen of Andreas Dietz et al. (2009), the survival rate after 36 months was 43%, corresponding to the 36-month mortality rate of 57%. This study had a higher mortality rate as the patients were at the later stages III, IV, in which most of patients were in stage IV.

Compared to Luciano de Souza Viana (2015), 15% of alive and 85% of dead after 3 years of follow-up and all 15% of patients live on progressive disease.

Compared with the research of Prakash B et al. (2008) using regimen of paclitaxel and carboplatin, it showed that after 3 years of monitoring (49 months), the survival rate was 19/44 (43.18%).

The present results showed that the survival rate after 36 months was higher compared with chemoradiotherapy using in study of Ngo Thanh Tung (2011) for hypopharyngeal cancer patients in stage III, IV 14%, in which survival duration of 36 months after treatment was 14% and disease-free survival was 5%.

Major reasons of mortality:

Compared with the previous study of Ngo Thanh Tung (2011), the main cause of death from progressive disease accounted for

38.5%; recurrence of 15.4%; metastatic 15.4%; and exhausted 20.5%.

Thus, patients with hypopharyngeal cancer should receive special nutritional care while treating patients with TC regimen. In addition, carefulness should be taken to ensure breathing for respiratory tract. It would reduce the risk of mortality for patients if the patient's health has been taken carefully.

Survival duration after treatment:

Complete survival duration after treatment in this study was slightly lower than that in the study of Luciano de Souza Viana (2015), average survival duration was 13 months.

4.2. FACTORS AFFECTING THE TREATMENT OUTCOMES

4.2.1. Factors affecting the treatment outcomes using TC regimen in combination with chemoradiotherapy

*** Factors affecting subjective response after treatment**

There was a relationship between detection time of disease to admission in hospital and subjective response of induction chemotherapy. Patients who are diagnosed early have been more likely to treat because, it was not only better functional response but also for ensuring the better health. Therefore early detection and timely treatment have been necessary to ensure effective treatment.

The results of this study showed that factors affected the subjective response of chemoradiotherapy were detection time of disease until hospitalization, PS when hospitalized and subjective response of induction chemotherapy ($p < 0.05$).

Thus, the health of patients has been an important factor contributing to ensuring good treatment outcomes. The early detection and treatment have played an important role in ensuring better treatment outcomes.

*** Factors affecting objective response after induction chemotherapy**

Results in our study showed that stage T, stage of disease, age, history of drinking and smoking, time from to detect disease to

hospitalization did not affect objective response of RECIST ($p > 0.05$); in contrast, PS when hospitalized had an effect on objective response ($p < 0.05$). Compared with Luciano de Souza Viana (2016), factors affecting treatment response included age ($p = 0.038$), T-stage ($p = 0.037$) and calcium level ($p = 0.038$). It is unlikely with this study, all patients were in the late phase of disease, the tumor was widespread and induction chemotherapy was assigned priority and no surgery was designated for those patients.

It can be seen that this study demonstrated that the patient conditions would play an important role in treating cancer after chemical treatment.

** Factors affecting objective response after chemoradiotherapy*

Results showed that after treatment with chemoradiotherapy, factors such as N stage, T stage, disease stage, alcohol and smoking history, duration from onset to hospitalization, PS when hospitalized and PS after induction chemotherapy did not affect the level of response according to RECIST 1.1 ($p > 0.05$). In the meanwhile, objective response of induction chemotherapy and subjective response of chemoradiotherapy were affected objective response of chemoradiotherapy ($p < 0.05$).

Similar with study of Luciano de Souza Viana et al. (2016), this study showed that induction chemotherapy treatment affected to response of chemoradiotherapy ($p < 0.001$).

Factors affecting objective response of chemoradiotherapy in this study were similar with previous study of Tran Bao Ngoc (2011). Factors include age, gender, time to detect disease and hospitalization, smoking and drinking, T stage, N stage and histopathology did not have any significant effect on the objective response of chemoradiotherapy. Ngo Thanh Tung (2011) also showed that factors such as cancer stages, phase TNM, putting nasogastric, PS, number of treatment days and cycle number of cisplatin would affect to regimen of radiotherapy with cisplatin ($p < 0.05$).

4.2.2. Factors affecting on over survival and risk of death

** Relationship between treatment adherence with o risk of death and over survival*

Results shows the important role of adherence to the treatment regimen. This result is similar to Tran Bao Ngoc in head and neck cancer patients, where adherence to treatment regimens increases the over survival for patients.

** Relationship between subjective response, personel status and over survival*

Research results show that tumor treatment should pay attention to clinical manifestations. In fact, squeezing tumors causes shortness of breath, making the patient unable or unable to eat normal food. These long-term symptoms cause malnutrition, poor physiology, and patients are more likely to die prematurely.

** Relationship between objective response with risk of death and over survival*

Similar with study of Prakash B (2008) that using regimen of carboplatin and palitaxel, the results indicated that objective response affected to survival of patients. The percentage of patients who could be over survival within 5 years for response group was about 59% and 34% for non-response group ($p = 0.015$).

Thus, the results of this study showed the effectiveness of response to medicine and mortality in patients. This may help clinicians to select other treatments if the early stage of induction chemotherapy is not effective.

** Relationship between disease stage and risk of death and over survival*

Comparison with Andreas Dietz (2009) in patients with hypopharyngeal cancer patients was treated with sequential chemotherapy with TC regimen, the results suggested that over survival did not have any relationship with disease stage.

Stage T affected the risk of death indicating that early diagnosis reduces the risk of death in hypopharyngeal cancer patients.

* *Relationship between patient characteristics and risk of death and over survival*

This research is similar to that of Tran Bao Ngoc (2011). Thus, patients who were diagnosed early ≤ 6 months had significantly longer over survival compared to those who were diagnosed after 6 months.

CONCLUSION

1. Assessment of treatment outcomes using TC regimen in combination with chemoradiotherapy

- Efficiency of chemotherapy in combination with chemoradiotherapy:

+ PS and subjective response: after induction chemotherapy, decrease or disappear of functional symptoms. The personal status was 73.2% PS = 0, after the chemoradiotherapy was 12.2% PS = 0. The quality of life tended to improve after induction chemotherapy and after chemoradiotherapy indices of in pain, dysphagia, sensory, speech, communication, cough and fatigue decreased.

+ Objectively response: overall response was 78% after induction chemotherapy (complete response 2.4%, partly response 75.6%); response after chemoradiotherapy was 61% (9.8% complete response and 51.2% partly response).

- Side effects:

+ Lightening hematopoietic system: after induction chemotherapy, there was no case of neutropenia, lymphocytic neoplasia; neutrophil neoplasia decreased by 7.3%; hemoglobin decreased by 39%. After chemoradiotherapy, white blood cell decreased by 17.1%, 14.6% of neutrophil; 65.8% of hemoglobin.

+ Liver and kidney function are negligible and recovery after treatment was discontinued. Blood biochemistry index is less affected.

+ Side effects outside hematopoietic system

- Metastatic and over survival: Metastatic: 26.8%; Average metastatic time was 33.99 months, mainly metastatic lung. Patients

survived after 3 years of follow-up 31.7%, in which disease-free survival 9.8%, disease 21.9%. The average time of over survival was 20.2 months.

2. Some factors related to treatment outcome.

- Relative to subjective response after treatment: From appearance of disease to hospitalization (over 3 months vs. less than 3 months OR = 6.23); PS upon admission (PS = 1 vs. PS = 0 OR = 5.75); subjective response after induction chemotherapy (not response to OR response = 14).

- Related to subjective response after induction chemotherapy: PS upon admission (PS = 1 versus PS = 0, OR = 5.42).

- Related to objective response after chemoradiotherapy: Compliance with induction chemotherapy (Not responding to OR response = 8.94); objective response after chemoradiotherapy (not responding to OR response = 16.13).

- Related to the risk of death after treatment: adherence to induction chemotherapy; complying with chemoradiotherapy; subjective response after induction chemotherapy, subjective response after chemoradiotherapy; personal status after hospitalization, personal status after chemoradiotherapy, objective response after induction chemotherapy; Stage T. Time to detect disease to hospitalization.