BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=========

PHẠM TIẾN CHUNG

NGHIÊN CỨU PHÁC ĐỒ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI CÓ HÓA TRỊ TRƯỚC CHO UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN N2,3 M0 TẠI BỆNH VIỆN K

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. BÙI CÔNG TOÀN
2. PGS.TS. NGÔ THANH TÙNG

HÀ NỘI - 2018

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Tiến Chung nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy Phó giáo sư, tiến sỹ Bùi Công Toàn và Phó giáo sư, tiến sỹ Ngô Thanh Tùng.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 02 tháng 08 năm 2018

Tác giả

Phạm Tiến Chung

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	American joint commettee on cancer - (Hiệp hội ung thư Mỹ)
CF	Cisplatin và 5-Fluoruoracin
CT	Computer tomography - (Chụp cắt lớp vi tính)
FNCA	Forum for Nuclear Cooperation in Aisia (Diễn đàn hợp tác hạt nhân châu Á)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (Hiệp hội phòng chống ung thư quốc tế)
IARC	International Agency for Research on Cancer (Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế)
GĐ	Gai đoạn
MRI	Magnetic Resonance Imaging - (Chụp cộng hưởng từ)
PET	Positrion Emission Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ positron)
PS	Performance Status - Chỉ số toàn trạng
WHO	World Health Organization - (Tổ chức y tế thế giới)
UTVMH	Ung thư biểu mô vòm mũi họng
NC	Nghiên cứu
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ)
ICRU	International Commission on Radiation Units (Ủy ban quốc tế về đơn vị bức xạ)
EORTC	Eropean Organization for Research and Treatment of Cancer (Tổ chức nghiên cứu, điều trị ung thư châu Âu)
RTOG	Radiation Theraphy Oncology Group (Nhóm xạ trị ung thư của viện ung thư quốc gia Mỹ)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (Tiêu chí đánh giá đáp ứng ở các khối u đặc)
TNLS	Thử nghiệm lâm sàng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG 3
1.1.1. Sự phân bố theo vùng địa lý 3
1.1.2. Sự phân bố theo tuổi và giới 4
1.1.3. Sự phân bố theo chủng tộc 4
1.1.4. Yếu tố gia đình 4
1.2. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU HỌC CỦA VÒM HỌNG 6
1.2.1. Giới hạn giải phẫu của vòm họng 6
1.2.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm họng 8
1.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CẬN LÂM SÀNG 8
1.3.1. Lâm sàng 8
1.3.2. Cận lâm sàng 11
1.4. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG 19
1.5. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG 19
1.6. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG 21
1.6.1. Xạ trị 21
1.6.2. Hóa trị ung thư vòm mũi họng 26
1.6.3. Điều trị đích 31
1.7. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRONG UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG 31
1.8. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG 32
1.8.1. Các nghiên cứu nước ngoài 32
1.8.2. Một số nghiên cứu trong nước 37

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 39
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn người bệnh 39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ 39
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 40
2.2.1. Thiết kếnghiên cứu 40
2.2.2. Cỡ mẫu 40
2.2.3. Mô tả quy trình thao tác chuẩn sử dụng trong nghiên cứu 40
2.2.4. Tiêu chuẩn đánh giá 51
2.2.5. Theo dõi 54
2.2.6. Thống kê, xử lý số liệu 55
2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU 55
2.5. CÁC TIÊU CHUẨN ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU 56
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 58
3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 58
3.1.1. Tuổi và giới 58
3.1.2. Thời gian phát hiện, lý do khám và các triệu chứng cơ năng 59
3.1.3. Đặc điểm u nguyên phát 60
3.1.4. Đặc điểm di căn hạch cổ trên lâm sàng 61
3.1.5. Đặc điểm tổn thương trên cận lâm sàng 62
3.1.6. Xếp loại TMN và GĐ theo UICC 2010 63
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 64
3.2.1. Tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị 64
3.2.2. Tỷ lệ người bệnh không thực hiện đủ chỉ định dự kiến 64
3.2.3. Gián đoạn điều trị 65
3.2.4. Đáp ứng sau điều trị 66
3.2.5. Thời gian sống thêm 69

3.3. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ 82
3.3.1.Độc tính cấp 82
3.3.2. Một số biến chứng muộn. 85
Chương 4: BÀN LUẬN 87
4.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU. 88
4.1.1. Dịch tễ 88
4.1.2. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng 90
4.1.3. Chẩn đoán 95
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 97
4.2.1. Tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị. 98
4.2.2. Gián đoạn điều trị 100
4.2.3. Sự đáp ứng của chỉ số toàn trạng 100
4.2.4. Đáp ứng cơ năng 101
4.2.5. Đáp ứng thực thể 102
4.3. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ 108
4.3.1. Thời gian sống thêm 108
4.4.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm 113
4.4.3. Tái phát di căn 115
4.4. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ 118
KẾT LUẬN 125
KIẾN NGHỊ 127
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1. Chỉ số PS theo ECOG 41
Bảng 2.2. Phác đồ hóa trị trước....43
Bảng 2.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1....54
Bảng 3.1. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện....59
Bảng 3.2. Đặc điểm u vòm....60
Bảng 3.3. Đặc điểm hạch cổ di căn trên lâm sàng 61
Bảng 3.4. Tổn thương trên trên phim chụp MRI....62
Bảng 3.5. Phân loại theo TNM 63
Bảng 3.6. Tỷ lệ hoàn tất số tuần hóa xạ trị 64
Bảng 3.7. Tỷ lệ dừng hẳn phác đồ 64
Bảng 3.8. Gián đoạn hóa trị trước....65
Bảng 3.9. Gián đoạn hóa xạ trị đồng thời....66
Bảng 3.10. Chỉ số toàn trạng....66
Bảng 3.11. Đáp ứng thực thể 67
Bảng 3.12. Đáp ứng chung sau kết thúc điều trị 3 tháng 68
Bảng 3.13. Đáp ứng sau điều trị 3 tháng theo giai đoạn hạch....69
Bảng 3.14. Tình trạng người bệnh ở thời điểm kết thúc nghiên cứu....69
Bảng 3.15. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo T, N....74
Bảng 3.16. Ảnh hưởng của giai đoạn bệnh đến sống thêm toàn bộ qua phân tích đơn biếnbằng test Log Rank....76
Bảng 3.17. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo chỉ số PS....76
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của chỉ số PS đến sống thêm toàn bộ qua phân tích đơn biến bằng test Log Rank....77
Bảng 3.19. Ảnh hưởng của đáp ứng điều trị với sống thêm toàn bộ qua phân tích đơn biến bằng test Log Rank....79

Bảng 3.20. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 3 năm qua phân tích hồi quy đa biến Cox 80
Bảng 3.21. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm qua phân tích hồi quy đa biến Cox 80
Bảng 3.22. Tái phát và di căn 81
Bảng 3.23. Độc tính cấp của hóa chất tới hệ tạo huyết 82
Bảng 3.24. Độc tính cấp ngoài hệ tạo huyết 83
Bảng 3.25. Độc tính cấp khác 84
Bảng 3.26. Biến chứng muộn 85
Bảng 4.1. Tỷ lệ tổn thương dây thần kinh sọtrong một số nghiên cứu 94
Bảng 4.2. Kết quả đáp ứng sau điều trị của một số nghiên cứu..... 107
Bảng 4.3. So sánh về thời gian sống thêm với một số NC khác về phối hợp hóa xạ trị UTVMH 113
Bảng 4.4. So sánh độc tính cấp huyết học nặng giữa một số NC 124

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới 58
Biểu đồ 3.2. Độ tuổi đối tượng nghiên cứu 58
Biểu đồ 3.3. Triệu chứng đầu tiên 59
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các triệu chứng cơ năng hay gặp 60
Biểu đồ 3.5. Đáp ứng cơ năng 67
Biểu đồ 3.6. Đáp ứng chung sau điều trị 3 tháng 68
Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ 70
Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 70
Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi 71
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi 71
Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo mức độ sút cân 72
Biểu đồ 3.12. Sống thêm toàn bộ theo mức độ hoàn thành phác đồ 72
Biểu đồ 3.13. So sánh sống thêm toàn bộ giữa người bệnh chuyển phác đồ sau hóa trị trước và người bệnh hoàn thành phác đồ 73
Biểu đồ 3.14. So sánh sống thêm toàn bộ giữa người bệnh chuyển phác đồ trong quá trình hóa xạ trị đông thời và người bệnh hoàn thành phác đồ 73
Biểu đồ 3.15. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo GĐ 75
Biểu đồ 3.16. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo đáp ứng chung sau điều trị 3 tháng 76

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Bản đồ phân bố ung thư vòm mũi họng của globocan.....3

Hình 1.2: Định khu phân đoạn vùng vòm họng.....6

Hình 1.3: Cấu trúc liên quan các thành của vòm họng.....7

Hình 1.4: Hình ảnh nội soi UTVMH 11

Hình 1.5: Hình ảnh phim chụp CT vòm: khối u xâm lấn hố chân bướm khẩu cái ...13

Hình 1.6: Hình ảnh phim chụp CT vòm: Hạch sau hầu bên trái hoại tử 14

Hình 1.7: Hình ảnh khối u vòm họng xâm lấn thành bên trên T1 phim chụp MRI có tiêm thuốc cản quang.....14

Hình 1.8: Hình ảnh phim chụp MRI vòm họng có tiêm thuốc cản quang trên T1 lớp cắt trục 15

Hình 1.9: Hình ảnh di căn xương trên phim chụp spect. 16

Hình 1.10: Hình ảnh chụp PET/ CT người bệnh UTVMH di căn hạch cổ 2 bên 17

Hình 1.11: Hình ảnh nhuộm HE UTBM không biệt hóa 19

Hình 2.1: Các thể tích cần tia xạ theo 1993 ICRU 50 46

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là bệnh lý ác tính của tế bào biểu mô vùng vòm họng. Đây là ung thư thường gặp nhất ở vùng đầu cổ. Do vị trí giải phẫu đặc biệt và là loại ung thư nhạy cảm với bức xạ ion hóa nên xạ trị vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu. Giai đoạn (GĐ) I - II tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm sau xạ trị đơn thuần là 80 - 85% [1]. GĐIII - IVb tỷ lệ này chỉ còn 34 - 56%, có từ 40 - 47% tái phát tại chỗ và di căn xa trong vòng 2 năm sau xạ trị đơn thuần [2], [3].Từ những năm 70 thế kỷ XX hóa trị đã chứng tỏ vai trò quan trọng trong điều trị UTVMH GĐ lan rộng, tiến xa tại vùng đặc biệt là trên thể không biệt hóa (typ III). Đến những năm 1990, cisplatin phối hợp đồng thời với xạ trị đã được áp dụng rộng rãi. Sự phối hợp này đã giúp làm giảm cả tỷ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng, lẫn di căn xa và cải thiện có ý nghĩa về sống thêm toàn bộ,tăng thêm từ 15-20% sau 5 năm [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10]. Thử nghiệm lâm sàng pha III của Mỹ (1998) đưa ra phác đồ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 100mg/m^2 da truyền theo chu kỳ 3 tuần trong quá trình xạ trị, sau đó là bổ trợ 3 chu kỳ cisplatin + 5FU cho UTVMH GĐ II - IVb đến nay đã trở thành hướng dẫn điều trị của NCCN [11]. Hầu hết các nước Âu, Mỹ áp dụng theo phác đồ này. Thách thức lớn nhất của phác đồ này là tỷ lệ độc tính cấp gia tăng, số người bệnh hoàn tất liệu trình điều trị thấp [9],[10],[12],[13]. Một số thử nghiệm ngẫu nhiên từ Singapore, Hồng Kông, Đài Loan và Nam Trung Quốc đã điều tra ý nghĩa của hóa xạ trị đồng thời, có hoặc không có hóa trị bổ trợ cho thấy cải thiện đáng kể sống thêm toàn bộ với một tỷ lệ độc tính gộp 48%, sống thêm 5 năm tăng 20% [14],[15],[16],[17]. Diễn đàn hợp tác hạt nhân Châu Á thành lập 1990 đã xây dựng phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp hàng tuần (30mg/m^2 da/ tuần x 6 tuần xạ trị) tiếp theo có hoặc không có hóa trị bổ trợ phác đồ CF cho UTVMH GĐ III-IV. Kết quả 93% người bệnh hoàn tất ít nhất 4/6 chu kỳ truyền cisplatin hàng tuần, 85% hoàn tất ít nhất 2 chu kỳ CF, kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66%, các độc tính cấp độ III, IV: nôn, buồn nôn, giảm bạch cầu đều là 4% [18].

Như vậy, khi áp dụng hướng dẫn điều trị NCCN trên lâm sàng ở các nước Châu Á: Trung quốc, Hongkong, Singapo, Đông nam á và Việt nam thấy phác đồ gây độc tính nặng, tuân thủ điều trị thấp. Còn phác đồ của FNCA việc tuân thủ điều trị tốt hơn nhưng tỷ lệ tái phát và di căn xa còn khá cao nên việc tiếp tục tiến hành thêm các TNLS để tìm liều hóa trị thích hợp vẫn tiếp tục. Theo NC cơ bản thấy hóa trị trước làm tăng tỉ lệ đáp ứng gần 90%, giảm tỉ lệ di căn xa [19]. Đó là lý do mà FNCA tiếp tục nghiên cứu phác đồ mới với việc đưa trước 3 chu kỳ CF, tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời với cisplatinliều thấp hàng tuần như phác đồ trước. Kết quả bước đầu của phác đồ này rất khả quan [20].

Tại Việt Nam, UTVMH loại không biệt hóa chiếm trên 90%. Loại này đáp ứng tốt với cả hóa trị và xạ trị. Do đó, hiện nay hóa xạ trị đồng thời cho UTVMH GĐ tiến xa tại chỗ, tại vùng là điều trị tiêu chuẩn. Đặc biệt GĐ di căn hạch N2,3 là GĐ có nguy cơ cao di căn xa nên sử dụng hóa trị trước là hợp lý. Việt Nam là nước đang phát triển, hạn chế về thể chất, khó khăn trong theo dõi, chăm sóc và xử trí các độc tính liên quan điều trị nên việc tìm ra một phác đồ hóa xạ trị vừa có hiệu quả trong kiểm soát bệnh, vừa có thể kiểm soát an toàn các độc tính là rất cần thiết.Từ kết quả đáng khích lệ của các nghiên cứu trên và tổng quan lại các y văn liên quan, chúng tôi thấy tại Việt Nam chưa có công trình NC nào, đánh giá một cách toàn diện lợi ích cũng như độc tính của hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho UTVMH có mô bệnh học là typ III, GĐ di căn hạch N2,3M0. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: "*Nghiên cứu phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng giai đoạn di căn hạch N2,3 M0 tại bệnh viện K*" với mục tiêu:

1. ***Đánh giá kết quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng có mô bệnh học là typ III, GĐ có di căn hạch N2, 3 M0.***
2. ***Đánh giá một số độc tính của hóa xạ trị trong phác đồ này.***

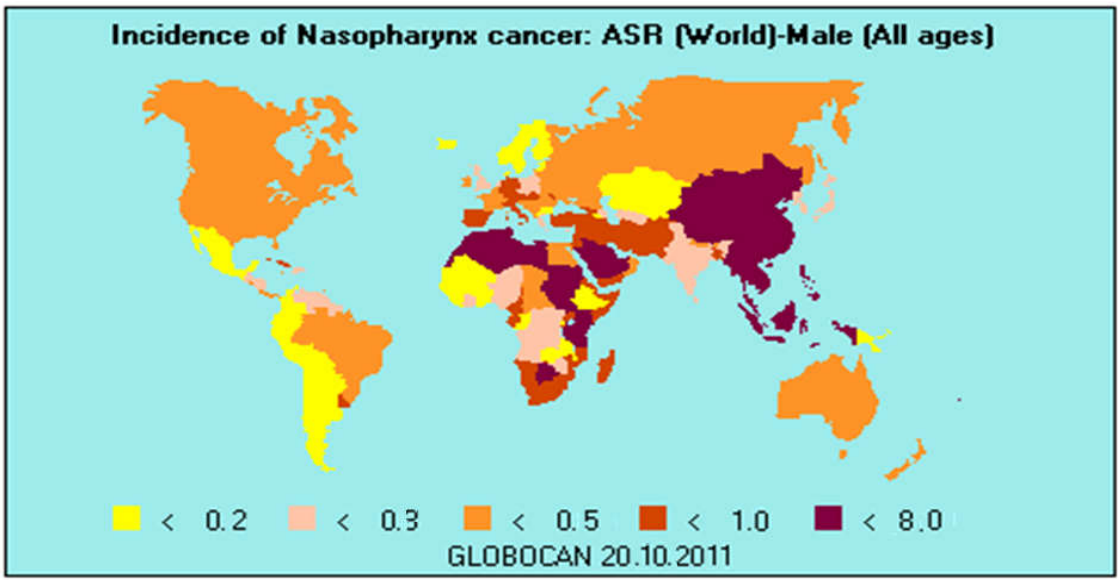
Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

UTVMH là loại ung thư xuất phát từ lớp biểu mô của vòm họng nơi có sự chuyển tiếp từ biểu mô vảy sang lympho biểu mô. Đây là loại ung thư có những nét đặc trưng riêng về mặt dịch tễ học.

1.1.1. Sự phân bố theo vùng địa lý

Theo Parkin & CS, UTVMH có thể gặp ở nhiều quốc gia. Dựa trên tỷ lệ mắc của UTVMH, người ta phân chia các vùng có tỷ lệ mắc cao, trung bình và thấp. Những vùng có tỷ lệ mắc cao là miền nam Trung Quốc, Hong Kong. Quảng Đông có tỷ lệ mắc cao nhất thế giới với 20 - 50/100.000 ở nam giới. Theo số liệu của Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế, hàng năm trên toàn thế giới có khoảng 80.000 ca UTVMH mới và 50.000 ca tử vong, Trung Quốc chiếm 40%. Những vùng có tỷ lệ mắcở mức trung bình bao gồm các nước Đông Nam Á, Việt Nam, dân Eskimos, Bắc Phi và Trung đông [21].



Hình 1.1: Bản đồ phân bố ung thư vòm mũi họng của globocan [22]

1.1.2. Sự phân bố theo tuổi và giới

UTVMH gặp nhiều ở nam hơn nữ. Theo Parkin & CS tỷ lệ này là 2-3:1 [21]. Theo Chien & CS, ở các nước ngoài vùng dịch tễ, UTVMH gia tăng theo tuổi, trong khi đó ở các nước trong vùng dịch tễ, tỷ lệ mắc UTVMH gia tăng từ sau tuổi 30, đỉnh tuổi cao nhất là 40 - 59 tuổi, và giảm dần sau đó [10].

1.1.3. Sự phân bố theo chủng tộc

UTVMH gặp nhiều nhất ở dân da vàng, kế đến là dân da sậm màu, cuối cùng là dân da trắng. Trong cùng một vùng, khả năng mắc bệnh UTVMH cũng khác nhau giữa các chủng tộc. Theo Parkin & CS, những người di cư từ vùng dịch tễ của UTVMH đến sinh sống tại các nước có tỷ lệ mắc thấp như Mỹ, Úc, Châu Âu…vẫn giữ nguyên tỷ lệ mắc mắc bệnh, luôn cao hơn so với dân địa phương [11].

1.1.4. Yếu tố gia đình

UTVMH là loại ung thư có yếu tố gia đình. Nếu có một thành viên trong gia đình mắc bệnh UTVMH thì khả năng mắc bệnh UTVMH của các thành viên còn lại có thể tăng 4 - 10 lần so với gia đình không có người mắc UTVMH [11].

1.1.5. Vai trò của Epstein Barr Virus trong ung thư vòm mũi họng

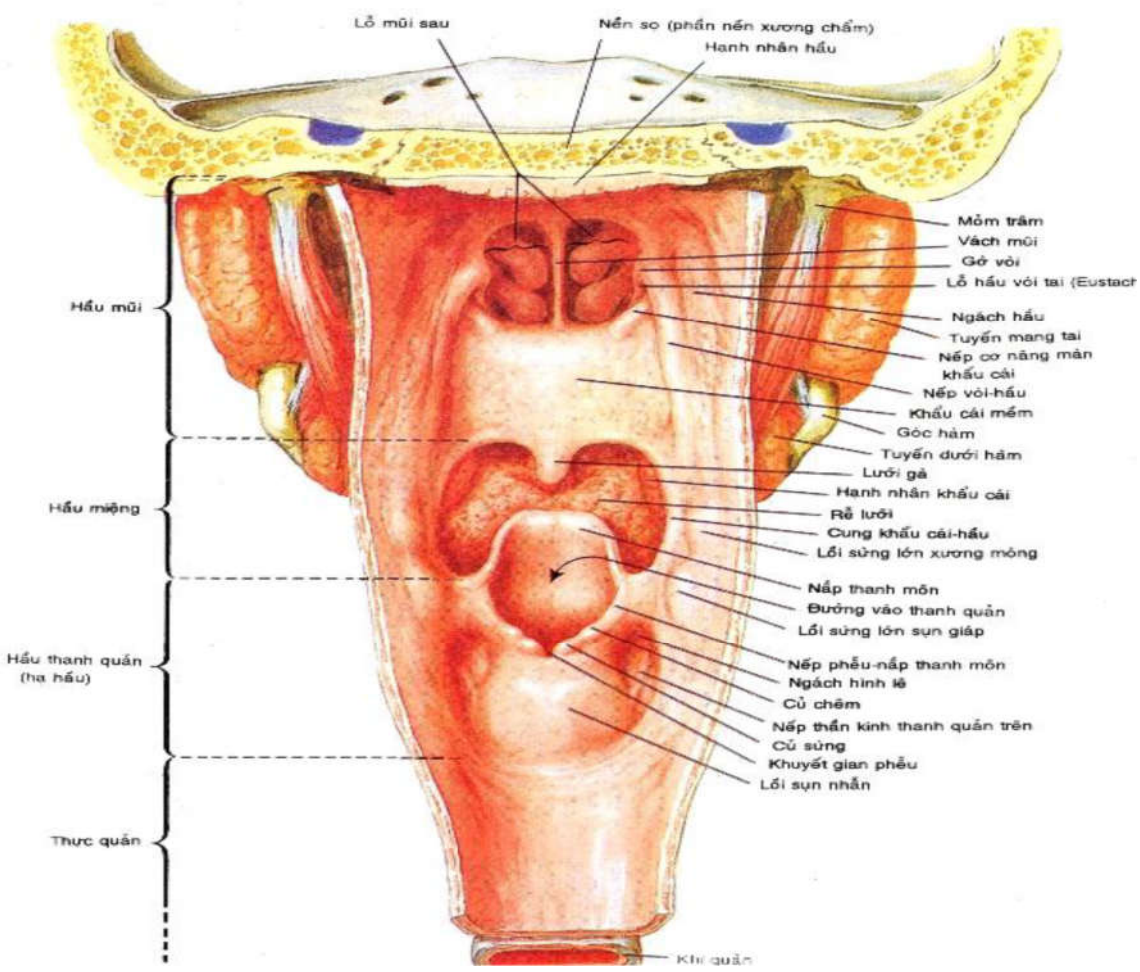
Epstein - Barr virút ngày càng được khẳng định là một trong những yếu tố nguyên nhân quan trọng nhất của UTVMH. Mối liên quan giữa EBV và ung thư dù đã được đề cập lần đầu tiên vào năm 1964 khi Epstein nhận thấy có sự hiện diện của EBV trong các tế bào lymphô B của bệnh nhân bị lymphôm Burkitt. Tuy nhiên, chỉ vào khoảng thập niên 90, với sự tiến bộ của miễn dịch học và sinh học phân tử người ta mới có thể làm sáng tỏ mối liên quan này. Bằng kỹ thuật lai tại chỗ người ta tìm thấy sự hiện diện của DNA virút trong nhân tế bào UTVMH. Đây là chứng cớ rõ nét và vững chắc nhất về mối liên

quan giữa EBV và UTVMH. Người ta phát hiện EBV hiện diện trong cả 3 loại tế bào UTVMH. Tuy nhiên, theo Chan số phiên bản DNA của EBV đo được ở ung thư biểu mô vảy sừng hóa thấp hơn rất nhiều so với loại không sừng hóa và kém biệt hóa. Những nghiên cứu sau này cũng cho thấy ít phát hiện được DNA của EBV ở người bệnh UTVMH có loại mô học là ung thư biểu mô vảy sừng hóa. Muroko và cộng sự dùng phương pháp PCR để đo số phiên bản DNA trong tế bào UTVMH thì không phát hiện trường hợp ung thư biểu mô vảy sừng hóa nào có DNA của EBV, trong khi đó ở bệnh nhân có loại mô học không sừng hóa và kém biệt hóa, tỷ lệ dương tính lên tới 97 - 100%. Mặt khác, người ta cũng nhận thấy sự gia tăng nồng độ kháng thể kháng thành phần Viral Capsid Antigen (VCA) và thành phần DNAse của EBV được xem là yếu tố dự báo nguy cơ mắc bệnh UTVMH. Nghiên cứu của Chien và cộng sự vào năm 2003 cho thấy nếu có sự gia tăng của 02 loại kháng thể này thì khả năng dự báo nguy cơ mắc bệnh UTVMH có thể tăng gấp 32,8 lần (Độ tin cậy 95%, khoảng tin cậy 7,3 – 147,2). Vào năm 2007, Jin và cộng sự cũng báo cáo cho thấy giai đoạn cửa sổ từ lúc phát hiện có phản ứng huyết thanh dương tính với 02 loại kháng thể này đến lúc phát bệnh UTVMH là 03 năm. Mặc dù EBV tồn tại và gây nhiễm trong hầu hết dân số, nhưng chỉ có một tỷ lệ nhỏ dân số mắc bệnh UTVMH, điều này có nghĩa rằng UTVMH là một bệnh lý do nhiều căn nguyên gây ra. Theo Friborg, nhiều yếu tố có thể gây kích hoạt EBV, như các tác nhân sinh ung trong môi trường, khói thuốc lá hoặc tình trạng suy giảm miễn dịch. Cơ chế xâm nhập của EBV vào trong tế bào biểu mô vòm mũi họng còn chưa rõ.

1.2. SƠ LƯỢC GIẢI PHẪU HỌC CỦA VÒM HỌNG

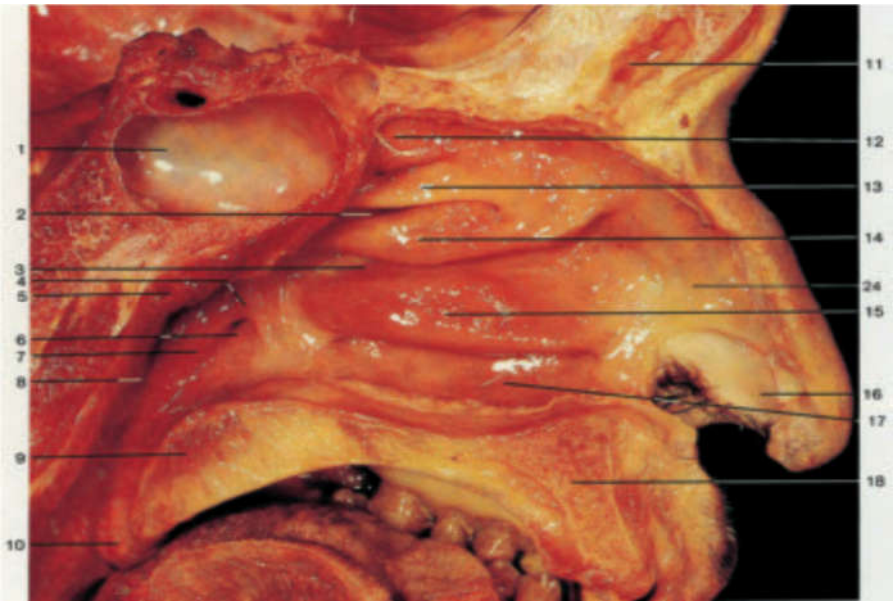
1.2.1. Giới hạn giải phẫu của vòm họng

Vòm họng là phần cao nhất của họng. Đây là một khoang cân mạc gắn kết giữa hốc mũi và họng miệng. Vòm họng như một hình hộp với các giới hạn giải phẫu như sau:



Hình 1.2: Định khu phân đoạn vùng vòm họng

"(Nguồn: Atlas of Human Anatomy)" [23]



Hình 1.3: Cấu trúc liên quan các thành của vòm họng

"Nguồn: Atlas of Human Anatomy" [23]

1. Xoang bướm, 2. Ngách mũi trên, 3. Ngách mũi giữa, 4. Gờ vòi, 5. Hạnh nhân hầu, 6. Lỗ vòi Eustach, 7. Gờ loa vòi, 8. Ngách hầu, 9. Khẩu cái mềm, 10. Lưỡi gà, 11. Xoang trán, 12. Ngách bướm sàng, 13. Xoắn mũi trên, 14. Xoắn mũi giữa, 15. Xoắn mũi dưới, 16. Tiền đình mũi, 17. Ngách mũi dưới, 18. Xương khẩu cái cứng, 24. Tiền đình ngách mũi giữa.

- *Thành trên* của vòm họng còn gọi là nóc vòm họng, chỉ là một lớp niêm mạc dày độ 2 mm. Qua lớp niêm mạc, vòm họng tiếp giáp với đáy sọ và thân xương bướm. Vùng này có nhiều dây thần kinh chui ra khỏi đáy sọ: Khe trên hốc mắt: dây III, IV, nhánh mắt dây V, VI; Lỗ tròn: nơi chui ra của nhánh hàm trên dây V; Lỗ bầu dục: nhánh hàm dưới dây V. Lỗ gai: nhánh quặt ngược của dây V; Lỗ đơn nằm trong xương thái dương, có dây IX, X, XI chui ra khỏi đáy sọ. Dây XII chui ra đáy sọ qua ống hạ thiệt của xương thái dương.

- ***Thành bên***: mỗi thành bên của vòm họng có một ống vòi nhĩ hay ống Eustache. UTVMH ăn lan bít lỗ vòi nhĩ sẽ gây ra các triệu chứng giảm thính lực, ù tai. Hố Rosenmüller là một hố được tạo ra từ chỗ tiếp giáp niêm mạc thành bên và thành sau của vòm họng. Đây được xem là nơi xuất phát điểm đầu tiên của UTVMH. Hố Rosenmüller chỉ có duy nhất lớp niêm mạc và là điểm yếu nhất của vòm họng.

- ***Giới hạn trước của vòm họng***: tiếp giáp phía trước với cửa mũi sau và vách mũi.
- ***Thành sau***: qua lớp niêm mạc vòm họng tiếp giáp với khối cơ trước cột sống cổ. UTVMH có thể xâm lấn khối cơ này gây triệu chứng cứng gáy trên lâm sàng.
- ***Giới hạn dưới của vòm họng***: là mặt trên của vòm khẩu cái mềm, qua đó vòm họng liên quan với họng miệng.

1.2.2. Dẫn lưu bạch huyết của vòm họng

Là cửa ngõ của đường hô hấp trên nên mạng lưới bạch huyết của vòm họng rất phong phú và dày đặc. Từ vòm họng, dẫn lưu bạch huyết sẽ đổ về 3 nhóm hạch bạch huyết chính, đó là: chuỗi hạch bạch huyết tĩnh mạch cảnh trong, chuỗi hạch nhóm gai và chuỗi hạch sau họng. Do dẫn lưu bạch huyết phong phú nên UTVMH thường rất sớm cho di căn hạch và thường là hạch 2 bên. Hạch Küttner hay còn gọi là hạch cảnh cao hoặc hạch cảnh - nhị thân hạch này thường là hạch di căn sớm của UTVMH. Hạch sau hầu là nhóm hạch nằm ở nền sọ ngay thành sau vòm vì vậy UTVMH cũng thường sớm di căn vào nhóm hạch này và chỉ có thể phát hiện được qua chụp cộng hưởng từ hoặc PET/CT. Ngoài ra nhóm hạch bạch huyết thành sau họng cũng là nhóm hạch sớm bị di căn đến.

1.3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CẬN LÂM SÀNG

1.3.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của UTVMH đặc trưng là các triệu chứng "mượn" Các triệu chứng của UTVMH có thể chia thành các nhóm dựa trên vị trí giải phẫu bị ảnh hưởng, gồm: triệu chứng tai hay gặp nhất là viêm tai thanh dịch, triệu chứng hạch cổ, triệu chứng mũi, triệu chứng mắt, triệu chứng thần kinh, nhức đầu, hội chứng cận ung thư và các triệu chứng khác.

1.3.1.1. Hạch cổ

Đây là triệu chứng thường gặp nhất và là lý do khiến người bệnh đi khám bệnh. 43% người bệnh có hạch cổ một hoặc 02 bên lúc khám lâm sàng. Hầu hết các trường hợp khởi đầu bằng hạch cổ nhóm cao trước khi xuất hiện hạch cổ nhóm giữa và nhóm thấp. Nhóm hạch cổ cao thường có khuynh hướng to hơn nhiều so với nhóm hạch cổ thấp, nói lên khuynh hướng phát triển di căn hạch tuần tự từ cao xuống thấp. Hạch thường không đau trừ khi có viêm nhiễm kèm theo.

1.3.1.2. Triệu chứng mũi

Hay gặp nhất là chảy máu mũi, kèm theo nghẹt mũi một hoặc hai bên, và khoảng 30% người bệnh chảy máu mũi âm ỉ từ thành sau, chảy xuống họng khiến người bệnh khạc ra nhầy máu qua đường miệng. Một số người bệnh có thể biểu hiện bằng các triệu chứng kích thích như hắt hơi, chảy nhầy mũi lẫn máu hoặc ho khạc ra máu vào sáng sớm, điều này được giải thích do máu chảy từ mũi vô tình chảy vào đường hô hấp vào ban đêm khi ngủ, sáng ra kích thích phản ứng ho từ đường hô hấp. Do bị nghẹt mũi, nhiều người bệnh đến bệnh viện nói giọng mũi, và cứ nghĩ rằng do bị viêm mũi xoang lâu ngày.

1.3.1.3. Triệu chứng tai

Thường gặp nhất là giảm thính lực, thường giảm thính lực 01 bên hay gặp ở người lớn hơn trẻ em. Các triệu chứng tai khác bao gồm ù tai, thường là một bên, gặp ở 1/3 người bệnh UTVMH. Cần phân biệt khi u xâm lấn dây thần kinh thiệt hầu, người bệnh có thể bị đau tai đi kèm.

1.3.1.4. Triệu chứng thần kinh

Bị ảnh hưởng nhiều nhất là dây thần kinh V và dây VI, gây triệu chứng dị cảm hoặc tê ½ mặt, hoặc nhìn đôi. Tổn thương các dây này là dấu hiệu xoang hang đã bị u xâm lấn. Dây III cũng là dây dễ bị tổn thương khi u ăn lan rộng xung quanh, tuy nhiên hiếm khi nào dây III bị ảnh hưởng đơn độc mà không có tổn thương dây V và dây VI đi kèm (Li & CS) [24]. Các dây IX, X, XI, XII cũng có thể bị tổn thương khi bệnh tiến xa tại chỗ. Hội chứng Horner có thể đi kèm với tổn thương của 01 trong 4 dây thần kinh này. Trong một số tình huống ít gặp, các sợi giao cảm quanh động mạch cảnh trong, trong ống cảnh bị tổn thương, hội chứng Horner có thể xảy ra đơn độc.

1.3.1.5. Triệu chứng mắt

Nhìn đôi là dấu hiệu liệt dây VI do xoang hang bị u xâm lấn. Trong một số trường hợp ít gặp, người bệnh có thể bị lồi mắt do u xâm lấn vào hốc mắt qua khe hốc mắt.

1.3.1.6. Nhức đầu

Nhức đầu báo hiệu u xâm lấn nền sọ, thường ưu thế về một bên của vùng chẩm thái dương. Nhức đầu trong UTVMH là triệu chứng đau do thần kinh nhánh 2 của thần kinh V bị kích thích. Người bệnh có cảm giác đau khi ngửa đầu do xâm nhiễm của u ra phía sau vào khối cơ trước sống, hoặc do di căn hạch sau hầu.

1.3.1.7. Hội chứng cận ung thư

Tuy ít gặp, nhưng NC của Teo & CS năm 1989 cho thấy có 1% người bệnh UTVMH có biểu hiện viêm da cơ đi kèm và cứ 10 người bệnh có viêm da cơ thì 03 trong số này sẽ có UTVMH sau này. Các tổn thương da bao gồm tăng sừng, bóng nước hồng li ti. Vị trí đầu tiên thường ở mặt và mi mắt, kế đến xuống cổ, vai và chi trên. Yếu cơ thường xảy ra sau các biểu hiện về da.

1.3.1.8. Các triệu chứng khác

Lee [25], 1-5% người bệnh có biểu hiện di căn xa trước khi có các triệu chứng của vòm họng. Biểu hiện di căn xa thường gặp nhất là các triệu chứng của cột sống ngực, triệu chứng của di căn phổi và gan.

1.3.1.9. Các hội chứng thần kinh

Hội chứng Jacod: Đau mặt (tổn thương thần kinh sinh ba), sụp mi một bên (tổn thương dây III), liệt vận nhãn (dây III. IV, VI) và quáng gà (dây II).

Hội chứng Villaret: Khó nuốt (dây IX, X), mất vị giác 1/3 sau của lưỡi (dây IX), tăng, giảm hoặc mất cảm giác vùng vòm khẩu cái mềm, họng, thanh quản, khó khăn hô hấp và tiết nước bọt (dâyX), liệt và teo cơ ức đòn chũm, khẩu cái mềm một bên do tổn thương dây XI, liệt và teo lưỡi một bên do tổn thương dây XII.

Hội chứng Trotter: Điếc và đau mặt một bên do tổn thương các nhánh của thần kinh sinh ba, hạn chế vận động của khẩu cái mềm do u xâm lấn vào hố Rosenmuller. Có thể có các triệu chứng khít hàm, hoặc đau khi nhai đi kèm.

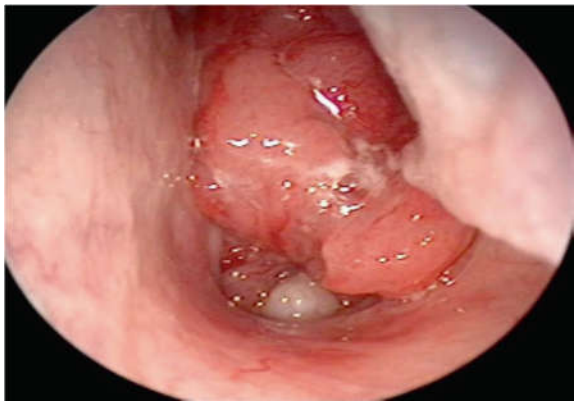
1.3.1.10. Nội soi vòm mũi họng

Nội soi vòm bằng ống soi mềm: là một trong các phương pháp tốt để đánh giá tổn thương qua đó sinh thiết u một cách chính xác. Dưới sự phóng đại của ống soi

mềm cho phép ta quan sát đánh giá kỹ, và phát hiện các u khi còn nhỏ, thâm nhiễm, vết loét trợt nông ở bề mặt niêm mạc [26].

Nội soi vòm họng bằng ống cứng phóng đại

Phương pháp này đòi hỏi trang thiết bị gồm bộ nguồn, ống nội soi loại mũi xoang 0^o, 30^o. Nội soi phóng đại có thể được thu và phóng đại trên màn hình để cùng hội chẩn, thảo luận và học tập [26].



Hình 1.4: Hình ảnh nội soi UTVMH [27]

Sinh thiết:

Sinh thiết khối u vòm là cần thiết để chẩn đoán xác định UTVMH. Với đặc điểm vòm họng nằm ở vị trí sâu, các tổn thương ở dạng u sùi, hoại tử hay ở dạng thâm nhiễm dưới niêm mạc nên sinh thiết có thể phải làm nhiều lần mới có kết quả mô bệnh học dương tính.

1.3.2. Cận lâm sàng

1.3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

Vai trò chính của chẩn đoán hình ảnh đối với UTVMH là xác định chính xác sự lan rộng của u nguyên phát. Điều này là rất quan trọng vì UTVMH điều trị chủ yếu bằng xạ trị và trường chiếu xạ phải bao gồm toàn bộ khối u nguyên phát và hạch bạch huyết vùng có thể di căn. Ngoài ra chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng trong chẩn đoán đối với thể dưới niêm mà nội soi không thể phát hiện được.

Chụp XQ qui ước

- Thường sử dụng 2 tư thế chụp là tư thế Blondeau và Hirtz.
- Chup XQ phổi phát hiện di căn phổi.

Siêu âm vùng cổ

Phát hiện các tổn thương hạch vùng cổ: hình ảnh tổn thương tròn hay bầu dục, bờ gọn hay dính với nhau tạo thành khối lớn, cấu trúc âm thay đổi có thể tăng âm, đồng âm, hay giảm âm. Hướng dẫn chọc dò sinh thiết hạch. Siêu âm Doppler được thực hiện để khảo sát mạch cảnh, mạch sống cổ khi nghi ngờ UTVMH xâm lấn phần mềm thành bên họng, tổ chức phần mềm quanh bó mạch cảnh [28].

Chụp CT

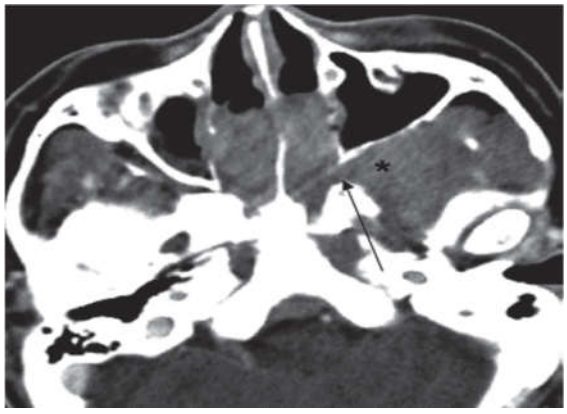
Phương pháp này có thể xác định chính xác hình ảnh khối u vòm họng: kích thước, vị trí, sự lan rộng của khối u và tổn thương hạch vùng, nó đặc biệt có giá trị khi đánh giá tổn thương xương nền sọ. Chụp CT góp phần quan trọng trong đánh giá GĐ bệnh, tiên lượng, giúp các nhà xạ trị lập kế hoạch điều trị tia xạ và theo dõi sau điều trị [27],[29],[30].

Khi khối u nhỏ có thể thấy sự khác nhau giữa lớp niêm mạc và dưới niêm mạc bị thâm nhiễm ở thì tiêm thuốc cản quang. Hố Rosenmuller có thể hơi phình rộng. Sự mất cân đối thành bên mũi hầu. Sự lan ra phía trước của u liên quan tới vòi Eustachi, khi u to ra làm phình rộng khoang khí mũi hầu ở giữa đôi khi phình rộng sang phía bên và khoang cạnh hầu, tổn thương ngấm thuốc cản quang mạnh, không đều. Khi khối u lớn, hình ảnh dày lên của các hốc mũi hầu, kèm phình rộng của tổ chức mềm vào trong khoang chứa khí, đầy góc giữa thành sau và bên. Xóa và che lấp vòi Eustachi. Bờ trong của mũi hầu bị đè đẩy bởi u nguyên phát và bờ sau bị đè đẩy bởi hạch sau hầu. Hạch to tiếp giáp với khoang cảnh và lấp đầy hốc giữa mỏm chẩm và ụ chẩm. Các tế bào chũm có thể bị mờ một phần hay toàn bộ, một bên hoặc hai bên. Sự lan rộng của khối u qua đường giữa làm dầy lên tổ chức phần mềm trước

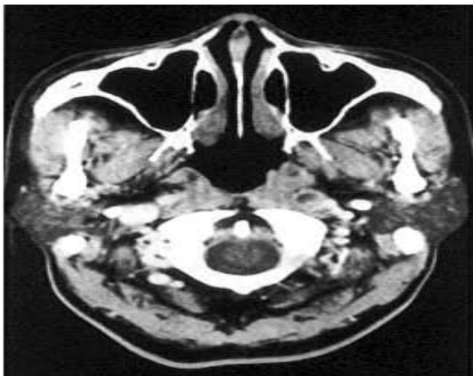
cột sống, xung quanh cơ dài cổ đầu. Sự lan rộng của khối u lên phía trên có thể thấy rõ trên các lớp cắt trán, khi u lan xuống phía dưới dễ phát hiện hơn do sự phình rộng vào khoang khí.

Khối u có thể to ra các hướng: phát triển ra phía trước vào hốc mũi có thể lấp đầy hốc mũi, thường kèm theo mờ xoang bướm, xoang sàng, xoang hàm. U lan rộng sang bên, chèn ép mũi hầu, lan tới ranh giới sau của cơ bướm trong. Thâm nhiễm các cơ bướm và các cơ này bị đẩy ra trước.Thân xương bướm bị phá hủy, u lan qua khe chân bướm hàm vào hố dưới thái dương. Phá hủy thành sau bên xoang hàm hoặc lỗ tai. U phát triển ra phía sau lan vào khoang giữa mỏm chẩm và ụ chẩm. Sau khi qua khoang cảnh sàng đè đẩy động mạch cảnh hoặc thâm nhiễm thành động mạch, tĩnh mạch cảnh có thể bị chèn ép hoặc huyết khối. U có thể lan vào ống sống qua các lỗ liên đốt sống. Sự lan rộng của u lên trên trực tiếp hay qua vùng nóc vòm, gây hủy hoại xương và thâm nhiễm xương nền sọ.

Thâm nhiễm xoang hang biểu hiện các triệu chứng tổn thương các dây thần kinh sọ não III, IV, V, VI. Về phía trước: u có thể xâm lấn vào hốc mắt. Về phía bên: có thể phá hủy lỗ bầu dục, xâm lấn lỗ nền sọ giữa và thùy thái dương. Về phía sau: u thâm nhiễm phá hủy đỉnh xương đá và thân trước lỗ tĩnh mạch cảnh trong.



Hình 1.5: Hình ảnh phim chụp CT vòm: khối u xâm lấn hố chân bướm khẩu cái [26]

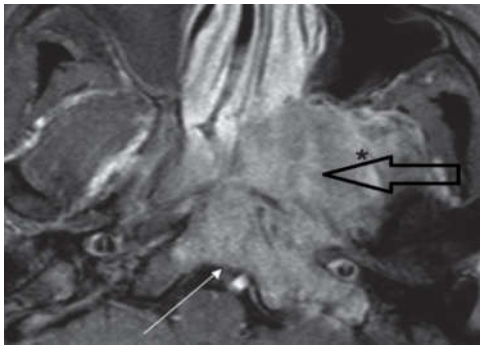


Hình 1.6: Hình ảnh phim chụp CT vòm: Hạch sau hầu bên trái hoại tử [26]

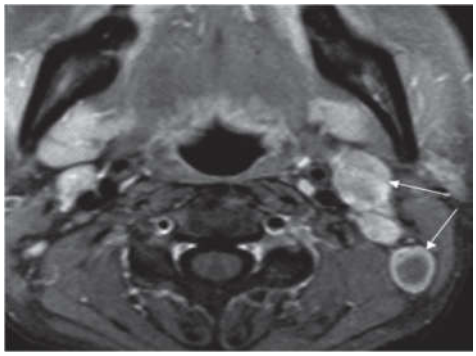
Chụp MRI

Đối với UTVMH, nhờ đặc điểm đối quang của tổ chức phần mềm rất cao và có thể tạo hình ảnh trên nhiều mặt phẳng khác nhau nên hình ảnh của MRI ưu thế hơn nhiều kỹ thuật khác trong chẩn đoán và đánh giá GĐ bệnh. Chụp MRI có giá trị trong đánh giá tổn thương phần mềm, nó đặc biệt có giá trị khi chẩn đoán sự xâm nhiễm của tế bào ung thư vào hệ thống bạch huyết ở vùng cổ. Chụp MRI cho các hình ảnh giải phẫu chi tiết nhất ở T1, trong khi T2 cho ra ảnh có độ đối quang cao giữa các tổ chức khác nhau, vì vậy cho phép nhận biết rõ giới hạn u và nhất là đánh giá xâm lấn tổ chức phần mềm lân cận.

Hình ảnh của UTVMH trên phim chụp MRI: Trên T1 khối u thường giảm tín hiệu ít và nếu tín hiệu tăng thì thường không đồng nhất. Tổn thương giữa các phần mềm khác nhau của khối u có thể nhận thấy trên T1.Trên T2 các khối u thường hơi tăng tín hiệu (phù nề), đối quang mạnh với tổ chức mỡ lân cận (mô mỡ tăng tín hiệu mạnh) [31],[32].



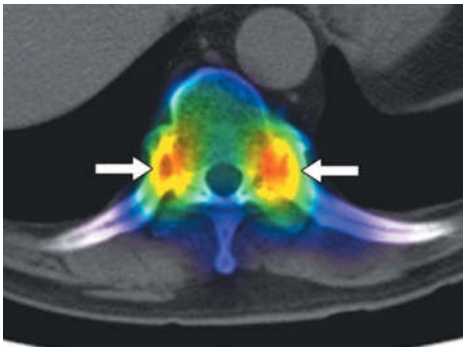
Hình 1.7: Hình ảnh khối u vòm họng xâm lấn thành bên trên T1 phim chụp MRI có tiêm thuốc cản quang (mũi tên đen)[27]



Hình 1.8: Hình ảnh phim chụp MRI vòm họng có tiêm thuốc cản quang trên T1 lớp cắt trục: nhiều hạch cổ di căn trong đó có 1 hạch hoại tử trung tâm (mũi tên trắng) [27]

Chụp SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography - Chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon)

Máy xạ hình SPECT là một trong những thiết bị chẩn đoán hình ảnh hiện đại hiện nay. Về nguyên lý tạo ảnh, SPECT cũng giống như CT (Kỹ thuật SPECT phát triển trên cơ sở CT - Scanner), chỉ khác ở chỗ, với CT thì chùm photon được tạo ra bên ngoài, xuyên qua cơ thể và được ghi nhận ở detector phía đối diện nguồn tia X. Còn với SPECT, chùm bức xạ photon được phát ra từ bên trong cơ thể do phát ra đồng vị phóng xạ được đưa (uống, tiêm..) vào nơi cần chụp ảnh và chùm bức xạ phát ra được ghi nhận đồng thời bởi hệ detector quay quanh người bệnh. Các dược chất phóng xạ được sử dụng với một lượng nhỏ sẽ tập trung về các cơ quan cần ghi hình tuân theo các đặc điểm sinh lý và bệnh lý của ảnh thu được cho ta thông tin về chức năng của cơ quan muốn thăm khám. Phương pháp này giúp phát hiện các thay đổi về bệnh học ở mức độ phân tử trước khi hoàn thành nên sự thay đổi cấu trúc giải phẫu để có thể nhìn thấy được trên hình ảnh CT, MRI... Máy SPECT cho phép hiển thị hình ảnh không gian 3 chiều rõ rệt đánh giá chức năng các bộ phận trong cơ thể, chuyển hóa tế bào. Máy SPECT có thể chụp toàn thân, tĩnh hoặc động, 3 Pha, ảnh cắt lớp tomo… Đối với UTVMH chụp SPECT giúp đánh giá các tổn thương, đặc biệt là các tổn thương di căn xương [33],[34].

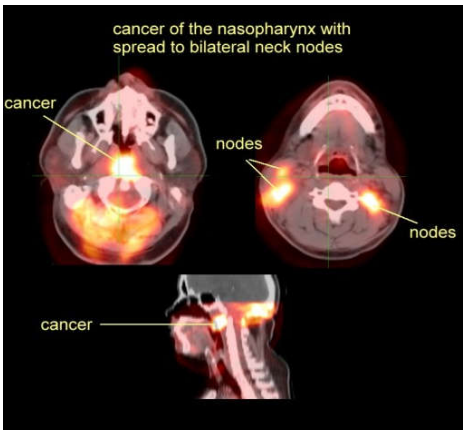


Hình 1.9: Hình ảnh di căn xương trên phim chụp spect.

PET/CT *(Positron Emission Tomography – Computed Tomography)*

Máy PET/CT là một hệ thống kết hợp giữa máy PET (Positron Emission Tomography: Máy chụp cắt lớp bằng bức xạ Positron) và máy chụp cắt lớp vi tính (CT: Computed Tomography). Đó không chỉ là sự kết hợp về nguyên tắc vật lý, nguyên tắc hoạt động, PET/CT cũng là sự kết hợp giữa hình ảnh chức năng, chuyển hoá ở mức độ tế bào, mức độ phân tử, giúp chẩn đoán sớm, đặc hiệu của PET với hình ảnh cấu trúc giải phẫu rõ nét của các cơ quan, định vị chính xác của CT. Do vậy PET/CT có khả năng phát hiện tổn thương và các biến đổi bất thường trong cơ thể ở những GĐ rất sớm (mức độ phân tử) đặc biệt là sự hình thành, phát triển và di căn của các khối u. Các kết quả ghi bằng máy PET/CT góp phần nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị ung thư; đặc biệt là đánh giá được đáp ứng của bệnh sau mỗi đợt điều trị, giúp các nhà xạ trị lựa chọn các thể tích cần tia một cách tối ưu đảm bảo hiệu quả điều trị cao nhất cho người bệnh. Ghi hình khối u bằng PET/CT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn nhiều so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, đặc biệt là khả năng phát hiện các khối u ở GĐ rất sớm khi mà các phương pháp chẩn đoán khác chưa phát hiện thấy. Đối với UTVMH, PET/CT giúp chẩn đoán sớm ung thư, phân loại GĐ ung thư, phát hiện và đánh giá tái phát, di căn, đánh giá hiệu qủa & mức độ đáp ứng của các phương pháp điều trị, giúp đề ra hoặc thay đổi các quyết định điều trị hợp lý và chính xác nhất sau khi được làm PET. Các kết quả nghiên cứu cho thấy 89 - 96% người bệnh có được các quyết định phương

pháp điều trị đúng, 45 - 60% người bệnh đã được thay đổi phương pháp điều trị sau khi chụp hình PET, PET/CT [35],[36].



Hình 1.10: Hình ảnh chụp PET/ CT người bệnh UTVMH di căn hạch cổ 2 bên

1.3.2.2. Huyết học

Đánh giá tình trạng toàn thân qua công thức máu, xét nghiệm sinh hoá máu đánh giá chức năng gan, thận. Các phản ứng huyết thanh tìm hiệu giá kháng nguyên - kháng thể với virus Epstein - Barr trước, trong, và sau điều trị để đánh giá tiên lượng bệnh:

IgA/VCA: kháng thể kháng kháng nguyên vỏ của EBV

IgA/EA: kháng thể kháng kháng nguyên sớm của EBV

IgA/EBNA: kháng thể kháng kháng nguyên nhân của EBV

Trong các người bệnh UTVMH thấy có tăng nồng độ kháng thể kháng các kháng nguyên qua xét nghiệm Elisa test nó có giá trị để sàng lọc, phát hiện sớm trong những quần thể người ở vùng có nguy cơ cao mắc UTVMH. Với phản ứng PCR có thể tìm thấy DNA của EBV ở trong mô sinh thiết. Các xét nghiệm này có độ nhậy và độ đặc hiệu rất cao, hiện nay được coi là tiêu chuẩn vàng cùng với mô bệnh học để chẩn đoán xác định UTVMH.

1.3.2.3. Chẩn đoán mô bệnh học

UTVMH là ung thư biểu mô phát sinh từ biểu mô bề mặt và được xếp loại theo Tổ chức y tế thế giới (WHO) thành hai loại mô học, sừng hoá (WHO

I) và không sừng hoá. Loại không sừng hoá được chia tiếp thành biệt hoá không sừng hoá (WHO II) và không biệt hoá không sừng hoá (WHO III).

Hình ảnh đại thể của UTVMH có thể thay đổi từ chỗ chỉ là phồng niêm mạc với một biểu mô lành lặn phủ trên, tới một khối có thể thấy rõ được với sự lan rộng của biểu mô bề mặt, hoặc lại là một tổn thương hoàn toàn không thể xác định được và chẩn đoán mô bệnh học được xác định nhờ việc lấy bệnh phẩm một cách ngẫu nhiên.

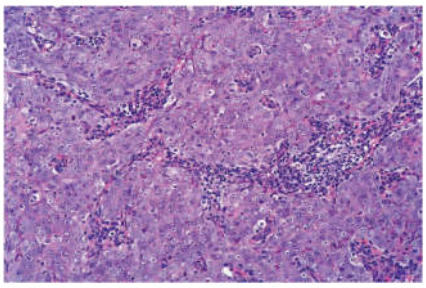
Ba loại mô học được xác định dựa trên hình ảnh chiếm ưu thế.

a. Ung thư biểu mô tế bào vảy thông thường sừng hoá có đặc điểm là sự sừng hoá và các cầu nối gian bào và được xếp loại thành các loại biệt hoá cao, vừa hoặc kém biệt hoá. Phản ứng xơ với hình thái phát triển xâm nhập của loại mô học này của UTVMH là điển hình. Việt Nam loại này chiếm tỷ lệ rất thấp [27],[26].

b. Ung thư biểu mô không sừng hoá có ít hoặc không sừng hoá và có hình thái phát triển giống ung thư biểu mô chuyển tiếp của bàng quang, bao gồm các tế bào lát tầng và đường giới hạn rõ với mô đệm xung quanh. Trong những trường hợp điển hình u không có phản ứng xơ với sự phát triển xâm nhập của u. Các u này có thể tạo thành các nang có hoại tử kết hợp và có thể di căn tới vùng cổ. Tại Việt Nam loại này cũng chiếm tỷ lệ thấp [27],[26].

c. Loại không biệt hoá của UTVMH chiếm khoảng 63% các loại UTVMH ở Mỹ, trong khi ở Việt Nam hầu hết các UTVMH thuộc loại này. Các tế bào u có đặc điểm bởi các nhân tròn, hạt nhân ưa toan nổi rõ, chất nhiễm sắc của nhân phân tán và bào tương nghèo nàn, ưa toan đến ưa cả hai màu. Không có sừng hoá, nhân chia tăng, bao gồm cả các thể không điển hình. Thành phần lympho bào không phải u chiếm ưu thế kết hợp với sự xâm nhập của các tế bào biểu mô ác tính. Loại u này có thể có hình thái phát triển hợp bào với các tế bào dính nhau và tạo thành ổ hoặc có thể có hình thái xâm

nhập tế bào lan toả của các tế bào không dính nhau. Các loại Rigaud và Schmincke của UTVMH tương ứng với các u có các hình thái phát triển xâm nhập của các tế bào hợp bào hay riêng lẻ, theo thứ tự. Các cách đặt tên này không mang ý nghĩa sinh học của bệnh. Hình thái phát triển của loại u này nói chung không gây nên phản ứng sinh xơ của túc chủ. Sự thiếu phản ứng sinh xơ này có thể gây khó khăn trong chẩn đoán khi các mẫu sinh thiết nhỏ vì u có thể bị xâm nhập lan tràn của các lympho bào và mô bào lành tính và dễ bị bỏ qua. Tương tự như vậy, các di căn tới hạch cổ có thể không gây nên phản ứng xơ trong hạch bị xâm nhập [27],[26].



Hình 1.11: Hình ảnh nhuộm HE UTBM không biệt hóa [27]

Việc phân biệt trên mô học giữa ba loại UTVMH thường không rõ ràng. Shanmugaratnam & CS đã tìm thấy nhiều hơn một loại mô học ở 26% các UTVMH các tác giả nghiên cứu. Trong trường hợp như vậy việc xếp loại mô học phải theo thành phần chiếm ưu thế. Ở Việt Nam tỷ lệ ung thư biểu mô không biệt hoá: 86,6%.

1.4. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

- Triệu chứng lâm sàng: soi thấy u bằng trực tiếp hoặc gián tiếp.
- Hình ảnh khối u trên CT, MRI, PET/CT.
- Kết quả mô bệnh học tại u và hạch.

1.5. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

Phân loại TNM theo UICC 2010

U nguyên phát (Tumor - T)

Tis U tại chỗ ở lớp niêm mạc vòm

T1.U khu trú ở vòm họng.

T2. U xâm lấn mô mềm: T2a: xâm lấn họng miệng, hốc mũi,
T2b: U xâm lấn khoang cạnh họng.

T3. U xâm lấn các cấu trúc xương hoặc các xoang cạnh mũi.

T4. U xâm lấn nội sọ và/hoặc tổn thương thần kinh sọ não, hố thái dương, hạ họng, hốc mắt, cơ cắn.

Hạch vùng (lympho node - N)

Nx. Hạch vùng không thể xác định được.

N0. Không có hạch vùng di căn.

N1. Di căn hạch 1 bên, nhỏ hơn hoặc bằng 6cm, trên hố trên đòn, và hoặc hạch sau hầu cùng bên hay cả 2 bên đường kính ≤ 6cm

N2. Di căn hạch 2 bên, nhỏ hơn hoặc bằng 6 cm, trên hố trên đòn .

N3. Hạch lớn hơn 6cm, hoặc di căn hạch thượng đòn:

N3a: Hạch lớn hơn 6cm.

N3b: Di căn hạch thượng đòn.

Di căn xa (Metastase - M)

Mx. Không xác định di căn xa; M0. Không có di căn xa; M1. Di căn xa.

Xếp theo GĐ

GĐ 0:	Tis N0M0
GĐ I:	T1N0M0
GĐ II:	T1 N1 M0
	T2 N0,1 M0
GĐ III:	T1 N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N0,1,2, M0
GĐ IVa	T4 N0,1, 2 M0
GĐ IVb	T bất kỳ N3 M0
GĐ IVc	T bất kỳ N bất kỳ M1

1.6. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

1.6.1. Xạ trị

Xạ trị là phương thức điều trị chủ yếu cho UTVMH vì đây là loại ung thư nhạy với tia xạ, đặc biệt là loại không biệt hóa rất nhạy với xạ trị [37],[38].

1.6.1.1. Xạ trị từ ngoài vào

Năm 1896 ca đầu tiên dùng tia X trong điều trị giảm đau một người bệnhung thư vòm được Voight báo cáo tại Đức. Phải đến những năm 1920 UTVMH mới được coi là loại bệnh có thể điều trị bằng phóng xạ. Giai đoạn 1950 đến 1970 là giai đoạn sử dụng rộng rãi các máy xạ trị từ xa dùng nguồn Cobalt 60 và các máy tia X hàng triệu vôn.

Khoảng những năm 70 các máy gia tốc thẳng đã ra đời. Ngày nay việc xạ tri người bệnh ung thư nói chung và xạ tri UTVMH nói riêng hầu như đã được thực hiện bằng máy gia tốc thay thế gần như hoàn toàn máy Cobalt 60.

Thể tích Xạ trị

Bao gồm toàn bộ các cấu trúc như sau : u nguyên phát và thể tích ăn lan của u vào các cấu trúc lân cận, 1/3 sau của hốc mũi, xoang sàng sau, toàn bộ xoang bướm, 1/3 sau của xoang hàm, 1/3 sau của hốc mắt, đáy sọ, hai bên và thành sau họng miệng, hạch sau họng, hạch cổ và trên đòn hai bên [39].

Liều xạ

UTVMH là loại ung thư nhạy với xạ trị. Liều xạ thường phải đạt đến mức khá cao để có thể tiêu diệt toàn bộ thể tích u và hạch thường khá lớn vào lúc chẩn đoán. Nếu liều xạ < 60 Gy, thường kết quả kiểm sóat tại chỗ tại vùng kém. Tuy nhiên, liều xạ > 70 Gy cũng không đem lại lợi ích thêm, ngược lại làm tăng thêm biến chứng. Liều xạ thông thường theo nhiều tác giả phải từ 65 - 70 Gy, kéo dài trong 6,5 - 7 tuần, với phân liều chuẩn 1,8 - 2 Gy [39],[37],[40]. Khi u phá hủy đáy sọ hoặc xâm lấn nội sọ, thường liều xạ phải cao vì tại những vị trí này u thường đáp ứng kém với xạ trị. Đối với UTVMH ở trẻ con và thiếu niên đặt ra những khó khăn về kỹ thuật và liều xạ nhằm tránh biến chứng chậm phát triển của trẻ. Nói chung liều xạ thường thấp hơn người lớn, và thông thường liều 60 Gy là

liều được lựa chọn ở nhiều tác giả. Đối với hạch cổ, liều xạ đối với hạch sờ thấy là 65 - 70 Gy, nếu hạch không sờ thấy trên lâm sàng liều khuyến cáo chỉ là 50 Gy. Nhiều tác giả khuyên nên áp dụng kỹ thuật thu nhỏ trường chiếu trong trường chiếu nghĩa là thu nhỏ nhiều lần khu trú vào hạch nhằm tránh biến chứng mô lành và tăng liều vào hạch sờ thấy trên lâm sàng [37],[39].

Kỹ thuật xạ trị

Ngày nay xạ trị UTVMH được thực hiện bằng máy gia tốc năng lượng từ 6 - 10 MV. Với máy xạ trị gia tốc thì việc tránh tủy sống cổ, bổ sung liều xạ vào chuỗi hạch cổ sau bằng chùm tia electron rất thuận lợi. Hơn nữa, với máy gia tốc, nếu được trang bị hệ thống ống chuẩn trực đa lá (multi leaf comilator - MLC) có thể cho phép thực hiện các kỹ thuật xạ trị phức tạp, như xạ trị điều biến liều (IMRT) nhằm tránh biến chứng trên mô lành, hạn chế tổn thương các tuyến nước bọt và tối ưu hoá sự phân bố liều tại thể tích xạ trị [39].

Xạ trị đồng dạng thể tích (xạ trị 3D)

Xạ trị phù hợp thể tích là phương pháp xạ trị tập trung liều tối đa vào mô u, hạn chế đến mức tối thiểu trên mô lành qua việc khảo sát lập kế hoạch điều trị theo không gian 3 chiều. Phương pháp này có thể áp dụng ngay từ đầu cho điều trị UTVMH, nhưng đòi hỏi độ chính xác cao, phải có CT mô phỏng có cản quang. Kết quả về mặt lâm sàng rất tốt đồng thời giảm liều đáng kể trên các mô lành lân cận. Sau khi xạ trị bao trùm thể tích u, thể tích hạch trên đại thể cũng như thể tích ăn lan vi thể từ 40 - 50 Gy, sẽ tiếp tục bổ sung vào u và hạch đến liều triệt để 66 - 70 Gy bằng kỹ thuật phù hợp thể tích (3D)[40].

Xạ trị điều biến liều (Intensity modulated radiation therapy - IMRT)

Một tiến bộ khác trong xạ trị UTVMH là kỹ thuật xạ trị điều biến liều cho phép phối hợp xạ trị bằng nhiều trường chiếu từ nhiều góc độ khác nhau. Nhờ vậy đem lại sự phân bố tốt hơn, giảm biến chứng trên mô lành, đặc biệt ở tuyến nước bọt. Xạ trị điều biến liều là phương pháp rất hiệu quả cho điều trị ung thư vùng đầu cổ nói chung và UTVMH nói riêng. Tuy nhiên, muốn thực

hiện kỹ thuật này cần có sự trợ giúp của phần mềm đặc biệt cùng với ống chỉnh trực nhiều lá [37], [40].

Xạ trị tăng tốc

UTVMH là loại ung thư phát triển nhanh, nhiều NC sử dụng xạ trị tăng tốc, nhiều phân liều trong ngày cho thấy có cải thiện sống thêm cũng như kiểm soát tại chỗ. Tuy nhiên, cũng có nhiều NC cho rằng xạ trị tăng tốc không đem lại lợi ích nhiều về sống thêm (Sanching & CS). Do còn nhiều tranh cãi, nên kỹ thuật này vẫn chưa được xem là một trong các kỹ thuật xạ trị quy ước cho cho UTVMH [41].

1.6.1.2. Xạ trị áp sát

Xạ trị áp sát là phương pháp đưa nguồn phóng xạ trực tiếp vào mô đích. Trong xạ trị cho UTVMH, đây là kỹ thuật nhằm tập trung liều xạ cao vào vùng vòm họng, cho phép tăng liều xạ vào u nguyên phát, hạn chế biến chứng mô lành như tuyến nước bọt mang tai, xương. Kỹ thuật này thường ít khi sử dụng riêng lẻ, mà thường phối hợp với xạ trị ngoài. Ngoài ra, xạ áp sát cũng có thể được chỉ định cho những trường hợp u còn sót sau xạ trị ngoài đúng mức hoặc u tái phát một thời gian ngắn sau xạ trị. Nguồn xạ sử dụng có thể là xuất liều thấp như césium, và từ năm 1992 xạ trị trong xuất liều cao với nguồn xạ Iridium 192 đã được sử dụng phổ biến cho tới nay [37].

1.6.1.3. Xạ trị ung thư vòm mũi họng tái phát tại chỗ - tại vùng

UTVMH là một trong số ít ỏi các ung thư đầu cổ, khi bị tái phát thì xạ trị lại vẫn có thể đem lại tỷ lệ sống thêm cao [37]. Do vậy, cần thiết có sự theo dõi sát để sớm phát hiện tái phát. Khám lâm sàng, soi tai mũi họng trực tiếp và chụp MRI là những phương tiện chủ yếu phát hiện tái phát. Theo Oksuz [42], đối với u tái phát GĐ T1, T2, xạ trị lại với liều 60 Gy, tỷ lệ đáp ứng là 32 - 41%. Sống thêm 5 năm sau tái phát đối với hạch N3 là 34%. Kỹ thuật xạ trị giống như xạ trị lần đầu, nhưng tại các trung tâm xạ trị tiên tiến, người ta có khuynh hướng sử dụng xạ trị dưới tọa độ với sự hướng dẫn của hình ảnh hoặc

xạ trị với kỹ thuật điều biến cường độ nhằm giảm biến chứng mô lành. Tuy có nhiều tiến bộ trong cải thiện sống thêm, nhưng các người bệnh UTVMH tái phát ở GĐ muộn (T4) thì kết quả điều trị vẫn còn hạn chế. Do vậy phải cân nhắc xạ trị lại với mục đích vớt vát hay triệt căn, cân nhắc giữa kết quả và biến chứng của xạ trị, vì có từ 10 - 30% các trường hợp xạ trị lại có biến chứng trầm trọng. Đối với hạch tái phát sau xạ trị thì phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn nếu có thể cắt bỏ được [40].

1.6.1.4. Các độc tính của xạ trị

Các độc tính cấp

Viêm niêm mạc miệng là độc tính cấp thường gặp nhất, khởi đầu từ tuần lễ thứ 2 - 3 của xạ trị. Gần như 100% người bệnh có độc tính này và đây là độc tính ảnh hưởng lớn nhất đến chất lượng sống của người bệnh. Ngoài ra, do viêm niêm mạc miệng mà vấn đề dinh dưỡng của người bệnh cũng như việc hoàn tất xạ trị luôn gặp nhiều khó khăn. Độc tính này càng tăng khi có phối hợp hóa trị [5],[8],[9],[10],[12]. Khô miệng cũng là một độc tính rất thường gặp (85 - 95%) trong và sau xạ trị [37],[39],[43]. Mức độ nặng nhẹ của khô miệng tùy thuộc thể tích tuyến nước bọt mang tai bị xạ trị nhiều hay ít. Ngoài ra, các biến chứng như mất vị giác, đau họng, khó nuốt thường xảy ra sau tuần lễ thứ 4 của xạ trị. Các triệu chứng này giảm 6 - 8 tuần sau xạ. Giảm thính lực do nghẽn lỗ vòi Eustache và viêm tai thanh dịch của tai giữa thường ít gặp.

Các độc tính muộn

Các độc tính muộn thường xảy ra sau xạ trị 6 tháng [44]. Thường gặp nhất là khô miệng và mất vị giác. Vào năm thứ 2 sau xạ, có thể hỏng và rụng răng hàng loạt. Trước thời kỳ có máy xạ trị gia tốc, biến chứng viêm tủy sống cổ gây liệt là một trong những biến chứng nghiêm trọng đe dọa tính mạng người bệnh. Ngày nay, biến chứng này trở nên rất ít gặp nhờ kỹ thuật xạ trị ngày càng tiên tiến và chính xác hơn. Tình trạng xơ cứng vùng cổ, xơ cứng, khít hàm do xơ hóa cơ cắn cũng có thể gặp từ năm thứ 3 sau xạ. Teo và hoại tử

thùy thái dương hai bên thường xảy ra từ năm thứ 4 sau xạ nếu xạ trị liều cao, và đặc biệt ở những người bệnh tái phát, được xạ trị lại với phân liều cao.

1.6.1.5. Những tiến bộ trong xạ trị

IGRT (Images Guide RT). Xạ trị dưới sự hướng dẫn của hình ảnh: Thực tế cho thấy, nhiều khối u có thể bị cử động, xê dịch trong quá trình chiếu xạ, chẳng hạn do nhịp thở, hay sự đầy, vơi của bàng quang... Để khắc phục tất cả những điều đó, công nghệ mới về kiểm soát hình ảnh đã xuất hiện. Bằng việc sử dụng thiết bị ghi nhận trực tiếp những di động của hình ảnh gọi là **Cone Beam CT** được gắn trên khung của máy gia tốc xạ trị. Ngay trước mỗi lần phát chùm tia điều trị, sự hiệu chỉnh cần thiết về vị trí, tọa độ khối u sẽ được tiến hành trực tuyến - **on line**

VMAT (Volumetric – Modulated Arc Therapy)- Xạ trị hình cung, điều biến liều theo thể tích: VMAT sử dụng phương pháp phát chùm tia liên tục khi quay thân máy qua một hay nhiều cung. Trong khi quay, hệ MLC chuyển động, tạo hình dạng chùm tia; suất liều máy "dose rate" thay đổi liên tục; tốc độ quay của thân máy và góc nghiêng của hệ MLC cũng thay đổi.

BioART (Biological Adaptive Radiation Therapy)-Xạ trị đáp ứng sinh học: Với mục đích này, người ta cố gắng đưa một liều lượng trong toàn bộ thể tích bia có sự khác nhau bên trong về các yếu tố sinh lý và loại tế bào… Với xạ trị đáp ứng sinh học - BioART, áp dụng kỹ thuật điều chỉnh sự phân bố liều bức xạ tại từng vùng thể tích (nhỏ) thuộc khối u tùy theo sự khác nhau về mức độ nhạy cảm tia xạ, hay sự thiếu oxy v.v.. của tế bào.

Tomotherapy- xạ trị cắt lớp: Tomotherapy, hiểu theo nghĩa kỹ thuật là "xạ trị quét (cắt lớp) theo từng dãy" (như chụp CT chẩn đoán). Tomotherapy là thiết bị xạ trị kiểu mới sử dụng sự ghép nối hệ máy thống máy tính tinh xảo điều khiển collimator định dạng chùm tia với máy CT scanner cùng trên một tổ hợp. Có thể chỉnh, sửa kế hoạch xạ trị tại bất kỳ vị trí nào khi cần thiết.

Xạ trị bằng chùm hạt Proton: Điều trị bằng Proton là ứng dụng đặc trưng liều sâu phần trăm duy nhất của các hạt Proton năng lượng cao, dùng phân bố liều lượng hợp lý tại khối u, giảm thiểu liều có hại cho các mô lành ở phía trước và phía sau thể tích bia. Hiện nay, trên thế giới chỉ một vài quốc gia phát triển, giàu có như Hoa Kỳ, Nhật…được trang bị máy Cyclotrons, Synchrotrons và Synchrocyclotrons để tạo ra các chùm tia có đặc tính áp dụng kỹ thuật này.

SRS/SRT (Stereotactic Radio-Surgery/ Stereotatic RT) – Xạ phẫu định vị/Xạ trị định vị: Về bản chất, hai kỹ thuật này đều có thể dùng thiết bị với nguồn phóng xạ Co-60 (gọi là Gamma Knife) hoặc máy gia tốc (Linacs, Cyberknife…) cùng những công cụ định vị tinh xảo đi kèm. Khác biệt căn bản của SRS là áp dụng trên những khối u lành tính, u ung thư kích thước nhỏ (≤ 3mm) bằng một hoặc vài mức liều lớn bức xạ, trong số ít buổi chiếu.

Xạ trị hạt nặng ion Carbon 14. Sử dụng một hệ thống phức tạp gia tốc vòng để tăng tốc cho chùm ion carbon 14 tạo gia một năng lượng lớn ổn định chính xác ứng dụng vào xạ trị các khối ung thư.

1.6.2. Hóa trị ung thư vòm mũi họng

UTVMH là loại ung thư nhạy với hóa trị, đặc biệt typ 2 và 3. Về mặt lịch sử, hóa trị UTVMH được sử dụng đầu tiên vào những năm 70 cho những trường hợp UTVMH tái phát hoặc di căn xa nhằm mục đích vớt vát [45]. Tuy nhiên, kết quả cho thấy có khoảng 10% người bệnh có thời gian ổn định bệnh khá lâu, kéo dài > 3 năm. Mặc dù với xạ trị đơn thuần tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng và tỷ lệ sống thêm khá cao đối với người bệnh UTVMH GĐ I, II. Nhưng ở các người bệnh GĐ III, IVa,b, typ mô học II, III, nhiều nghiên cứu cho thấy, nếu chỉ xạ trị đơn thuần có từ 30 - 45% người bệnh bị di căn xa sau điều trị, với trung vị thời gian sống thêm chỉ 12 - 18 tháng (Ma & CS) [3]. Ngày nay, hóa trị đã khẳng định vai trò quan trọng không thể thiếu trong điều trị cho UTVMH GĐ tiến xa.

1.6.2.1. Các phác đồ hóa trị trong ung thư vòm mũi họng

Hóa trị đơn chất

Cisplatin: Là thuốc có độ đáp ứng cao nhất trong điều trị UTVMH và là thuốc căn bản trong các phác đồ hóa trị kết hợp [1],[3],[19],[37],[43],[45],[46]. Nếu dùng phối hợp đồng thời với xạ trị, có trường phái sử dụng cisplatin với liều 80-100mg/m^2 da mỗi 03 tuần xen kẻ với xạ trị [6], có trường phái sử dụng liều cisplatin thay đổi từ 30 - 40 mg/m^2 da [8],[10], lập lại mỗi tuần. Nếu cisplatin được dùng như hóa trị bổ trợ trước, hoặc bổ trợ sau xạ, liều sử dụng thường là 80 - 100 mg/m^2 da, lập lại mỗi 3 - 4 tuần [4],[5]. Hiện nay người ta chưa xác định được mối liên quan giữa liều cisplatin và độ đáp ứng.

Carboplatin: carboplatin ít độc tính trên thận, tai, hệ thần kinh và niêm mạc đường tiêu hóa hơn cisplatin nhưng tỷ lệ đáp ứng thấp hơn [1],[43]. Một vài nghiên cứu sử dụng carboplatin đơn thuần đồng thời với xạ trị [47]. Các dẫn xuất platin thế hệ thứ 3 như oxaliplatin, Iproplatin chưa rõ ràng có hiệu quả đáp ứng cũng như giảm độc tính trong điều trị UTVMH. Tuy nhiên, bước đầu cũng được vài tác giả như Freyer [48] và Zhang khẳng định vai trò hiệp đồng tăng đáp ứng khi phối hợp với xạ trị.

5 Fluoro-uracil: Ít khi được sử dụng đơn thuần đồng thời với xạ trị. 5FU có tác động hiệp đồng với cisplatin và thường được phối hợp với cisplatin như là một trong các phác đồ điều trị bổ trợ trước, bổ trợ hoặc đồng thời với xạ trị [4],[5],[10],[25],[49]. Liều 5FU được sử dụng thường là 1000 mg/m^2 da chích tĩnh mạch mỗi ngày, trong 5 năm ngày liên tục. Độc tính thường gặp là suy tủy. Việc sử dụng 5FU truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 - 120 giờ cho thấy có độ dung nạp tốt hơn, giảm biến chứng suy tủy, tăng độ đáp ứng nhưng lại tăng độc tính trên niêm mạc.

Các Taxanes: *Paclitaxel* thường được dùng với liều 175 - 210 mg/m^2 da mỗi 3 tuần. Tỷ lệ đáp ứng từ 15 - 40% và chưa cho thấy lợi ích rõ rệt trên thời gian sống thêm. *Docetaxel* cho tỷ lệ đáp ứng 30 - 33%, liều khuyến cáo 60 - 75

mg/m^2 mỗi 3 tuần. Các thuốc khác như ifosfamide, mitomycine C, vinorelbine, gemcitabine, topotecan thường cho đáp ứng thấp. Do vậy ít được sử dụng [1].

Hóa trị kết hợp

Phối hợp cisplatin - 5FU là phác đồ thường được sử dụng nhất cho UTVMH, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ thay đổi từ 50-85%. Paclitaxel phối hợp cisplatin hoặc carboplatin cho tỷ lệ đáp ứng khiêm tốn, chỉ vào khoảng 32 - 39%. Một vài NC cho thấy, thêm Paclitaxel vào phác đồ cisplatin - 5FU cũng không tăng thêm tỷ lệ đáp ứng. Trong khi đó, nếu cho docetaxel thêm vào phác đồ cisplatin - 5FU thì có tăng thêm tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (75 - 85%), nhưng lại tăng độc tính giảm bạch cầu trầm trọng và các biến chứng thần kinh. Do vậy kiểu phối hợp này ít được sử dụng. Một số kiểu khác như phối hợp docetaxel và carboplatin (Johnson & CS) [50] hoặc paclitaxel và gemcitabine cũng được nghiên cứu, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng chỉ thay đổi từ 41 - 52%. Nhìn chung phác đồ hóa trị kết hợp cisplatin-5 FU là phác đồ phổ biến nhất hiện nay trong điều trị UTVMH.

1.6.2.2. Các kiểu phối hợp hóa trị và xạ trị trong ung thư vòm mũi họng

Có nhiều kiểu phối hợp hóa trị và xạ trị khác nhau, tuy nhiên kiểu phối hợp tối ưu có thể giảm tái phát tại chỗ cũng như tăng tỷ lệ sống thêm hiện vẫn còn đang được nghiên cứu. Nhìn chung, hóa trị có thể phối hợp với xạ trị theo các kiểu sau: hóa trị bổ trợ trước + xạ trị,hóa xạ trị đồng thời + hóa trịbổ trợ, xạ trị + hóa trịbổ trợ, hóa trị bổ trợ trước + hóa xạ trị đồng thời + hóa trịbổ trợ.

Hóa trị bổ trợ trước: Đây là phương thức sử dụng hóa trị trước khi tiến hành xạ trị, được sử dụng lâm sàng từ đầu những năm 1980 tại Hongkong. Có nhiều phác đồ hóa trị bổ trợ trước khác nhau, thường dựa trên cisplatin làm căn bản: như phối hợp cisplatin (100mg/m^2) truyền ngày 1 và 5-FU (1000m/m^2) truyền liên tục 5 ngày, thực hiện lập lại mỗi 03 tuần, hoặc cisplatin (100mg/m^2) phối hợp với bleomycin và epirubicin (Bachouchi &

CS) [51], hoặc cisplatin (60mg/m^2) phối hợp 5- FU, leucovorin, epirubicin và mitomycin (Hong & CS) [52]. Tuy nhiên, phác đồ tỏ ra có nhiều hiệu quả nhất là phác đồ phối hợp 2 chu kỳ cisplatin (100mg/m^2) truyền ngày 1 và 5-FU (1000mg/m^2) truyền liên tục 5 ngày, lập lại chu kỳ mỗi 03 tuần. Hóa trị bổ trợ trướcáp dụng chủ yếu cho UTVMH có u và hạch lớn, với e ngại rằng nếu không hóa trị trước thì trường chiếu xạ sẽ quá lớn bác sĩ xạ trị sẽ không dám bao trùm u và hạch một cách an toàn vì sợ nguy cơ gia tăng độc tính của xạ trị trên các cơ quan lân cận [53],[54]. Mặt khác, hóa trị bổ trợ trước cũng được cho rằng giúp làm giảm di căn xa ở các người bệnh có u và hạch lớn [55],[56],[57]. Tới nay, phần lớn các nghiên cứu pha III so sánh giữa xạ trị đơn thuần và hóa trị bổ trợ trước xạ trị đều cho thấy hóa trị bổ trợ trước không đem lại nhiều lợi ích về sống thêm [45],[58],[59],[60],[61],[62].

Hóa xạ trị đồng thời: Sử dụng hóa trị đồng thời xạ trị cho UTVMH GĐ III-IV chưa có di căn xa dựa trên 02 lý lẽ sau: hóa trị có thể kiểm soát các di căn xa vi thể vào thời điểm chẩn đoán, và hóa trị góp phần làm tăng tính nhạy xạ của các tế bào ung thư [63],[64]. Vào đầu những năm 1970, Zak và Drobnik, qua thực nghiệm đã chứng minh cisplatin làm tăng nhạy cảm tia xạ. Theo Crissman, quan điểm này sau đó tiếp tục được nhiều tác giả như Wodinsky; Richmond và Douple khẳng định. Mãi tới những năm 1990 cisplatin mới được sử dụng gần như là tiêu chuẩn trong các phác đồ hóa trị phối hợp đồng thời với xạ trị. Kể từ khi báo cáo nghiên cứu của nhóm Intergroup 0099 năm 1998 được đưa ra, thì tiêu chuẩn thực hành điều trị cho UTVMH giai đoạn tiến xa tại chỗ ở các nước vùng Bắc Mỹ là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin100mg/m^2 da mỗi 3 tuần trong 3 chu kỳ, sau đó tiếp nối điều trị bằng 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ bằng cisplatin 80mg/m^2 da truyền ngày 1 và 5-FU 1000mg/m^2 da ngày 1-4 cách nhau mỗi 3 tuần. Ngày nay, nhiều nghiên cứu pha III ở các nước trong và ngoài vùng dịch tễ so sánh giữa xạ trị đơn thuần với hóa xạ trị đồng thời như

các nghiên cứu của Al-Sarraf [4], Chan [8], Lee [2], Lin [65]. Thuốc sử dụng trong các nghiên cứu này cũng rất thay đổi. Kiểu phối hợp cũng khác nhau: có tác giả sử dụng cisplatin liều thấp mỗi tuần như Chan & CS, hoặc Cisplatin liều cao mỗi 03 tuần như Al-Saraff, Wee, Lee, Lin, Kwong, Zhang…, hoặc phối hợp 02 thứ thuốc với căn bản là cisplatin (Lin & CS). Các nghiên cứu cho thấy, lợi ích của hóa xạ trị đồng thời trên sống thêm cũng như độc tính thay đổi rất nhiều theo phác đồ hóa trị. Theo một số tác giả Châu Á, do yếu tố thể chất hạn chế của người Á đông, nếu hóa xạ trị đồng thời theo các phác đồ Âu-Mỹ thì tỷ lệ độc tính và nguy cơ tử vong cao. Do vậy đã có vài nghiên cứu thử sử dụng cisplatin liều thấp 30 - 40 mg/m^2 mỗi tuần nhằm đánh giá độc tính và đáp ứng. Các kết quả bước đầu cho thấy hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần có khả năng dung nạp tốt hơn và ít độc tính hơn. Tuy nhiên, lợi ích đối với sống thêm chưa được xác định rõ [46]. Một số nghiên cứu phối hợp đa hóa chất đồng thời với xạ trị cho thấy có cải thiện sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh [6],[8],[65]. Tuy nhiên độc tính của kiểu này thường nặng nề, giảm bạch cầu, nôn, viêm niêm mạc miệng nghiêm trọng. Cho đến nay, việc xác định phác đồ hóa trị tối ưu trong hóa xạ trị đồng thời vẫn còn đang được nghiên cứu đánh giá. Tuy có sự khác biệt trong kiểu phối hợp hóa xạ trị, nhưng các nghiên cứu đều cho kết luận hóa xạ trị đồng thời cải thiện có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ, sống thêm không tái phát, sống thêm bệnh không tiến triển hơn hẳn so với xạ trị đơn thuần.

Hóa trị bổ trợ: Vài nghiên cứu sử dụng hóa trị bổ trợ sau xạ trị đơn thuần cho UTVMH GĐ tiến xa tại chỗ - tại vùng cho thấy ít có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Một số NC khác cho thấy, nếu hóa trị được thực hiện sau hóa xạ trị đồng thời thì kết quả có vẻ khả quan hơn.

Hóa trị vớt vát: Chỉ định thường nhất của hóa trị là trong các tình huống UTVMH tái phát hoặc di căn xa mà không thể trông mong vào các phương

tiện điều trị tận gốc tại chỗ như xạ trị lại hoặc phẫu thuật cắt bỏ vòm họng. Vào đầu những năm 1990 một số nghiên cứu pha 2 sử dụng cisplatin cho cho UTVMH tái phát hoặc di căn xa cho thấy trung vị sống thêm toàn bộ thay đổi từ 11 - 19 tháng, trung vị thời gian bệnh tiến triển từ 5 - 10 tháng [3],[45],[51]. Không có các nghiên cứu so sánh giữa các phác đồ hóa trị khác nhau, do đó khó có thể đưa ra kết luận đâu là phác đồ chuẩn. Lựa chọn thuốc chủ yếu dựa vào các yếu tố như tổng trạng, bệnh đi kèm, tiền căn độc tính, đặc thù của nơi nghiên cứu…Tuy nhiên các phác đồ dựa trên cisplatin có phối hợp 5-FU, taxanes, hoặc gemcitabine là những phác đồ phổ biến tại nhiều nước Châu Á.

1.6.3. Điều trị đích

Các nghiên cứu sinh học phân tử cho thấy có tới 94% UTVMH biểu hiện quá mức EGFR. Sự gia tăng biểu hiện này liên quan tới tiên lượng xấu về sống thêm không bệnh cũng như toàn bộ. Trong thực nghiệm, C225 (Cetuximab) một kháng thể đơn dòng chứng tỏ hiệu quả cao trong tiêu diệt các tế bào UTVMH và đã được sử dụng trong các TNLS như là một phương pháp bổ trợ sau xạ trị. Cetuximab thường được dùng với liều 400mg/m^2 da ở liều đầu tiên, sau đó duy trì với liều 250mg/m^2 mỗi tuần. Cetuximab ít khi được dùng riêng lẻ mà thường phối hợp với cisplatin hoặc carboplatin AUC 5 ngày 1, lập lại mỗi 21 ngày, trong 8 chu kỳ [66].

1.7. CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRONG UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

- GĐ u nguyên phát: U nguyên phát là yếu tố tiên lượng quan trọng [53],[67]. u càng to tiên lượng càng xấu. Người ta nhận thấy không có sự khác biệt rõ nét về ý nghĩa tiên lượng của u T1 và T2 [68]. tuy nhiên tiên lượng sẽ xấu đi nếu u là T3 hoặc T4.

- GĐ hạch: Theo Liu [67] mức độ di căn hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất ảnh hưởng sống thêm. Hạch càng lớn nguy cơ di căn xa càng cao, và đáp

ứng tại chỗ càng giảm [68]. Di căn xa tăng nếu có di căn hạch trên đòn. Nhiều nghiên cứu cho thấy mức độ di động hạch có ảnh hưởng tới tiên lượng kiểm soát tại chỗ, hạch dính thường đáp ứng kém với điều trị [69]. Hạch cổ 2 bên thường có tiên lượng xấu hơn 1 bên.

- Tuổi: Một vài nghiên cứu cho thấy tuổi trẻ tiên lượng tốt hơn lớn tuổi. UTVMH ở trẻ nhỏ thường ở vào GĐ tiến xa hơn người lớn nhưng tiên lượng thường lại tốt hơn [67].

- Giới: Nhiều nghiên cứu cho thấy giới tính là yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTVMH. Nữ giới thường có tiên lượng tốt hơn nam giới cùng GĐ [67].

- Các yếu tố tiên lượng mô học: Loại mô học của UTVMH là yếu tố tiên lượng độc lập. Ung thư biểu mô không biệt hóa có tiên lượng tốt hơn ung thư biểu mô tế bào vẩy cả về cả về kiểm soát tại chỗ, tại vùng cũng như sống thêm sau điều trị. Trên vi thể nếu u càng có sự thấm nhập nhiều các lymphô bào, đại thực bào, bạch cầu ái toan thì có tiên lượng tốt [65].

1.8. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG

1.8.1. Các nghiên cứu nước ngoài

Vào đầu những năm 1970, Zak và Drobnik, qua thực nghiệm đã chứng minh cisplatin làm tăng nhạy cảm tia xạ. Theo Crissman, quan điểm này sau đó tiếp tục được nhiều tác giả như Wodinsky; Richmond và Douple khẳng định. Mãi tới những năm 1990 cisplatin mới được sử dụng gần như là tiêu chuẩn trong các phác đồ hóa trị phối hợp đồng thời với xạ trị.

Ngày nay, có rất nhiều nghiên cứu pha III ở các nước trong và ngoài vùng dịch tễ như: Chua DT & CS (2004). NC hóa xạ trị đồng thời với cisplatin sau đó là hoá trị liệu bổ trợ với ifosfamide, 5-fluorouracil, và leucovorin cho UTVMH GĐ IV. Không có tử vong do điều trị. Tỷ lệ không tái phát 3 năm là 60%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 74%, tỷ lệ không di căn 3

năm là 66% [70]. Al-Amro A & CS (2005, Saudi Arabia) đánh giá hiệu quả của hóa trị bổ trợ trước cisplatinvà epirubicin kế tiếp theo là hóa trị cisplatin đồng thời với xạ trị ở những người bệnh UTVMH tiến triển. Kết quả: đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần tương ứng 79% và 21%. Theo dõi 37 tháng 44% đã điều trị thất bại. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm, tỷ lệ sống thêm không tái phát, sự kiểm soát tại chỗ, và tỷ lệ sống thêm không di căn xa là 89%, 78%, 88% và 89% ở người bệnh GĐ IIB; 71%, 70%, 89%, và 74% ở GĐ III; 68%, 49%, 61% và 77% đối với GĐ IVA; và 70%, 45%, 60% và 69% đối với GĐ IVB. 82% người bệnh hoàn thành hai hoặc nhiều chu kỳ hóa xạ trị đồng thời của cisplatin. [71]. Mostafa E & Cs (2006). Hoá trị cảm ứng với paclitaxel và cisplatin, tiếp theo là cisplatin và xạ trị đồng thời điều trị UTVMH tiến triển tại chỗ tại vùng. Kết quả đáp ứng sau khi hóa trị cảm ứng và hóa xạ trị đồng thời đồng thời tương ứng là 80% và 89%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm ước tính là 68%. Có 36% thất bại tại chỗ và/hoặc khu vực và 14% di căn xa [72]. Hu QY & CS (2007). Đánh giá hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời và hoá trị bổ trợ trên UTVMH GĐ III - IVa. Kết quả: sau khi điều trị tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của hạch cổ ở nhóm thử nghiệm cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (92,5% so với 75,0%, $P < 0,05$). Tỷ lệ sống thêm chung 1, 3, 5 năm nhóm thử nghiệm cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (92,7% so với 81,2%, 78,6% so với 52,7%, 64,2% so với 42,3%, $P < 0,01$). Tỷ lệ sống thêm 1, 3, 5 năm không có bệnh nhóm thử nghiệm cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (91,2% so với 78,2%, 76,7% so với 51,9%, 63,5% so với 40,3%, $P < 0,01$). Tỉ lệ di căn xa 5 năm ở nhóm thử nghiệm thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (15,0% so với 35,0%, $P < 0,05$) [73]. Ponzanelli A & CS (2008) NC hoá trị trước sau đó xạ trị xen kẽ hóa trị trong UTVMH không biệt hóa tiến triển tại chỗ tại vùng. Sự tuân thủ tối ưu và kết quả hứa hẹn 4 năm. Kết quả tất cả các người bệnh đều nhận được 3 đợt điều trị hóa chất cảm ứng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển 4 năm và tỷ lệ sống thêm chung là

71% và 81% [74]. Xie FY & Cs (2009 - Trung Quốc), so sánh hóa trị trước bằng docetsxel và cisplatin (TP) sau đó hóa xạ trị đồng thời TP với nhóm hóa trị trước bằng docetsxel và cisplatin (TP) sau đó hóa xạ trị đồng đồng thời bằng cisplatin (DDP). Kết quả: Tất cả các người bệnh đều được xạ trị. Sau khi điều trị bằng hóa trị liệu đồng thời, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn tại vòm họng và các hạch bạch huyết khu vực là 93,3% và 92,9% ở nhóm TP, và 96,3% và 91,3% ở nhóm DDP (p > 0,05) [75]. Lee CC & CS (2009). Điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời với hóa trị bổ xung cho UTVMH có nguy cơ cao. Các tác giả xác định ở người bệnh có hai hoặc nhiều hơn các yếu tố tiên lượng có nguy cơ cao có tỷ lệ sống thêm không di căn 3 năm, lần lượt là 100% và 69.6% tương ứng theo nhóm có và không có hóa chất bổ trợ, (P = 0.02). Tỉ lệ sống thêm không tái phát 3 năm ở nhóm có và không có hóa chất bổ trợ tương ứng là 93,3% và 70,2% (P = 0,09) [76]. Kong L & CS (2010, Thượng Hải - Trung Quốc) sử dụng phác đồ hoá trị bổ trợ trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời cho UTVMH tiến triển: Tất cả các người bệnh đều đã hoàn thành xạ trị với liều theo quy định và 2 đợt của hóa trị bổ trợ trước, 86,4% hoàn thành 3 chu kỳ. Có 84,7% và 66,1% người bệnh đã hoàn thành 4 tuần và 5 tuần dùng cisplatin trong suốt quá trình hóa xạ trị đồng thời. Tỷ lệ đáp ứng ở vị trí u và hạch cổ là 94,9% sau khi hoàn thành hóa trị. Sau 3 tháng kết thúc xạ trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng lần lượt là 96,6% và 90,2%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, tỷ lệ sống thêm sau khi di căn xa và tỉ lệ sống thêm không tái phát theo vùng là 100%, 95,7% và 97,7%. Tỷ lệ biếng ăn / nôn mửa ở mức độ III, IV trong GĐ hóa trị trước lần lượt là 55,9% và 16,9%. Tỷ lệ tương ứng là 11,9% và 23,7% trong suốt quá trình hóa xạ trị đồng thời. Viêm niêm mạc độ III, IV, bong tróc da và khô miệng xảy ra lần lượt là 6,8%, 44,1% và 27,1% [77]. Bae WK & CS (2010, Hàn Quốc) NC xác định tính khả thi và tính an toàn của hóa trị bổ trợ trước kết hợp ba thuốc docetaxel, cisplatin, và 5 - fluorouracil (5-FU) tiếp theo sau là hoá xạ trị đồng thời cho UTVMH tiến triển tại chỗ. Kết

quả: 15,2% người bệnh đáp ứng hoàn toàn, 81,8% đáp ứng một phần sau hóa trị trước. Sau 6 tuần sau khi hóa xạ trị đồng thời, 69,7% có đáp ứng hoàn toàn và 27,3% đáp ứng một phần. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm là 75,6% và tỷ lệ sống thêm chung 3 năm là 86,1% [78]. Park KH & CS (2010). Nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời tiếp theo là hóa trị bổ trợ ở người bệnh UTVMH tiến triển ở Hàn Quốc.Tỷ lệ đáp ứng chung sau khi hóa xạ trị đồng thời 95% và sau hóa trị bổ trợ là 100% [79]. Lee AW & CS (2010), thực hiện thử nghiệm ngẫu nhiên về hoá xạ trị đồng thời với xạ trị đơn thuần đối với UTVMH tiến triển vùng. Thấy việc bổ sung hóa trị liệu có ý nghĩa thống kê làm cải thiện đáng kể sống thêm toàn bộ 5 năm. Tỷ lệ độc tính cấp tăng lên khi điều trị hóa chất là 30%. Tỷ lệ độc tính muộn 5 năm không tăng đáng kể về mặt thống kê. Tỷ lệ tử vong vì sự tiến triển của bệnh giảm 14%, nhưng tỷ lệ sống sót chung 5 năm là 68% so với 64%; P = 0,22 [80]. Chen QY & CS (2011) thực hiện thử nghiệm ngẫu nhiên phase III so sánh hóa xạ trị đồng thời với xạ trị đơn thuần cho UTVMH ở GĐ II. Kết quả: sống thêm ở nhóm hóa xạ trị có cải thiện đáng kể: tỷ lệ sống thêm 5 năm (94,5% so với 85,8%,P = 0,007), sống thêm không bệnh (87,9% so với 77,8%, P = 0,017) và tỷ lệ sống thêm không di căn ở xa (94,8% so với 83,9%, P = 0,007); Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống thêm trên 5 năm sau tái phát (93,0% so với 91,1%, P = 0,29). Phân tích đa biến cho thấy số chu kỳ hóa trị liệu là yếu tố độc lập duy nhất có liên quan đến sống thêm và sống thêm không bệnh, và sự kiểm soát xa trong ung thư vòm họng GĐ II. Nhóm hóa xạ trị đồng thời có nhiều độc tính cấp hơn có ý nghĩa thống kê (P = 0,001) [81]. Komatsu M & CS (2012) so sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời với hóa trị trước theo sau là xạ trị đơn thuần ở người bệnh UTVMH. Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng chung sau khi hóa xạ trị đồng thời là 96%. Tỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm là 75,6% và 60,1%. Ở những người bệnh dùng hóa trị trước sau đó xạ trị, tỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm là 84,1% và 67,3%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm

giữa nhóm dùng hóa xạ trị đồng thời và hóa trị trước sau đó xạ trị [82]. Kong L & CS (2013, Thượng Hải - Trung Quốc) đã nghiên cứu hiệu quả của hóa trị bổ trợ trước bằng taxan, cisplatin, và 5-fluorouracil (5-FU) tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời, trong 2 thử nghiệm lâm sàng pha 2 cho UTVMH GĐ III và IVA / IVB. Kết quả: tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 94,8% và 90,2% đối với nhóm GĐ III và nhóm GĐ IVA / IVB. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm, tỷ lệ sống thêm không di căn ở xa, và tỉ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ là 78,2%, 90,5%, và 93,9% đối với người bệnh GĐ III và 85,1%, 88% và 100%, tương ứng, đối với người bệnh GĐ IVA / IVB. Các độc tính về huyết học và ngoài huyết học nghiêm trọng (độ III, IV) là giảm bạch cầu trung tính 55,2% và buồn nôn / nôn 19,8% [83]. Zhong YH & CS (2013, Vũ Hán - Trung Quốc) đánh giá tính khả thi và hiệu quả của phác đồ hóa trị bổ trợ trước bằng docetaxel và cisplatin tiếp theo sau đó là xạ trị điều biến liều (IMRT) cùng với cisplatin đồng thời ở những người bệnh UTVMH GĐ III đến IVB. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần là 28,3% và 56,5% sau khi hóa trị bổ trợ trước và 91,3% , 8,7% sau hóa xạ trị đồng thời. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm lần lượt là 94,1% và 72,7% [84].

Trong số các nghiên cứu trên một số nghiên cứu so sánh giữa xạ trị đơn thuần với hóa xạ trị đồng thời như các nghiên cứu của Al - Sarraf [4], Chan [8], Lee [2], Lin [65]. Thuốc sử dụng trong các nghiên cứu này cũng rất thay đổi. Kiểu phối hợp cũng khác nhau: có tác giả sử dụng cisplatin liều thấp mỗi tuần như Chan & CS, hoặc cisplatin liều cao mỗi 03 tuần như Al - Saraff, Wee, Lee, Lin, Kwong, Zhang…, hoặc phối hợp 02 thứ thuốc với căn bản là cisplatin (Lin & CS). Các nghiên cứu cho thấy, lợi ích của hóa - xạ trị đồng thời trên sống thêm cũng như độc tính thay đổi rất nhiều theo phác đồ hóa trị. Tuy có sự khác biệt trong kiểu phối hợp hóa xạ trị, nhưng các nghiên cứu đều cho kết luận hóa xạ trị đồng thời cải thiện có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ, sống thêm không tái phát, sống thêm bệnh không tiến triển hơn hẳn so với xạ

trị đơn thuần. Tuy nhiên hóa xạ trị đồng thời lại làm tăng mức độ độc tính cấp và muộn của xạ trị trên niêm mạc như viêm niêm mạc miệng, khô miệng, viêm và xơ hóa da. Tùy vào phác đồ hóa trị sử dụng mà mức độ các độc tính này sẽ nặng nhẹ khác nhau. Năm 2004, FNCA tiến hành nghiên cứu đánh giá phác đồ NPC II – hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị. Kết quả bước đầu cho thấy 96% người bệnh hoàn tất điều trị, đáp ứng toàn bộ 86%. Từ năm 2005 đến 2009 nhóm nghiên cứu: củaTatsuya O, Đặng Huy Quốc Thịnh, Ngô Thanh Tùng & CS [18] thực hiện nghiên cứu áp dụng NPC I - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da/ tuần trong 6 tuần xạ trị tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ cisplatin và 5FU, trên 121 người bệnhtại 7 quốc gia: Việt nam, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Philippines, Trung Quốc và Bangladesh kết quả là: 93% người bệnh hoàn tất ít nhất 4 chu kỳ điều trị cisplatin hàng tuần, 85% hoàn tất ít nhất 2 chu kỳ CF, kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66%, độc tính cấp độ III, IV của, nôn/ buồn nôn, giảm bạch cầu đều là 4%. Một số nghiên cứu mới gần đây áp dụng phác đồ hóa trị trước sau đó hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật xạ trị điều biến liều cho kết quả rất khả quan [85],[86].

Nhìn chung, trong vòng gần hai thập niên qua có nhiều nghiên cứu khác nhau cùng đi đến kết luận rằnghóa xạ trị đồng thời cho cho UTVMH GĐ tiến triển tại chỗ, tại vùng đem lại kết quả lâm sàng tốt hơn so với xạ trị đơn thuần.

1.8.2. Một số nghiên cứu trong nước

Trần Hùng (2010) thực hiện theo NCCN cho kết quả đáp ứng hoàn toàn 93,8%, nhưng chỉ có 55,5% người bệnh truyền đủ 3 ngày cisplatin, 28,5% tham gia đủ 3 chu kỳ CF bổ trợ, 61% xuất hiên độc tính [87].

Bùi Vinh Quang (2012) áp dụng phác đồ NCCN kết hợp kỹ thuật xạ trị 3D cho kết quả: đáp ứng hoàn toàn 89,3%, sống thêm 3 năm toàn bộ 85,1%, độc tính giảm bạch cầu độ III, IV 5,1%, có 57,1% người bệnh hoàn tất đầy đủ điều trị[22].

Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) áp dụng theo phác đồ FNCA kết quả đáp

ứng hoàn toàn 72%, sống thêm toàn bộ 3 năm 80,6%, sống thêm toàn bộ 5 năm 64%. Tuy nhiên, tỷ lệ thất bại sau điều trị do di căn xa còn cao 23,1%[88].

Ngô Thanh Tùng & CS (2014) đánh giá kết quả của phác đồ NPC III theo FNCA cho người bệnh UTVMH GĐ III, IVb tại bệnh viện K. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 91,0%, một phần 5,6%, không đáp ứng là 1,1%, tiền triển 2,2%. Sống thêm toàn bộ 12 tháng là 91,0%, 20 tháng là 80,1%, thời gian sống thêm toàn bộ đến lúc dừng NC trung bình 16,0 tháng. Tỷ lệ tái phát 9,0%, tỷ lệ di căn 16,9%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 18,0% [89].

Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng & CS (2016) đánh giá sống thêm 3 năm cho người bệnh UTVMH GĐ III, IVb (N2-3,M0) điều trị phác đồ hóa trị trước sau đó hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện K từ 2011 đến 2014. Với thời gian theo dõi trung bình 28,84 tháng, tính trên những người bệnh còn sống, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 82%. Độc tính độ III, IV trên lâm sàng khi hóa trị cảm ứng không có. Độc tính độ III, IV khi xạ trị với có/không hóa xạ đồng thời gặp ở niêm mạc là 2,3% và nôn, buồn nôn chiếm 0,6%. Độc tính ở hệ tạo huyết độ III, IV thường gặp nhất ở bạch cầu trung tính (6,3%). Độc tính mạn độ III, IV trên niêm mạc và da diện tia đều chiếm 0,6 % trên tổng số người bệnh xạ trị đủ liều [90].

Bùi Công Toàn & CS (2016). Đánh giá kết quả bước đầu phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho người bệnh UTVMH GĐ III, IV(N2,3M0) tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 2014 đến tháng 2016. Kết thúc hóa trị bổ trợ trước có 83,0% đáp ứng một phần, 11,9% đáp ứng hoàn toàn. Sau điều trị kết thúc: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 94,9%, một phần 3,4%, tiến triển 1,7%. Các độc tính cấp trên huyết học và ngoài huyết học cả GĐ hóa tri trước và GĐ hóa xạ trị đồng thời đều thấp và nhẹ chủ yếu là độ I, II. Biến chứng mạn tính chủ yếu là độ I trên da và trên tuyến nước bọt. Tỷ lệ tái phát 10,7%tỷ lệ di căn 6,9%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 13,8% [91].

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Người bệnh UTVMH GĐ III - IVb (N2, 3 M0) mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa được điều trị tại Khoa Xạ I và nội I Bệnh viện K trung ương từ tháng 9/2011 đến tháng 11/2015 bằng phác đồ hóa trị trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn người bệnh

- Người bệnh UTVMH có mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa
- GĐ III, IVa, b (N2, 3 M0) theo UICC 2010.
- Chỉ số thể trạng PS: theo phân loại ECOG từ 0 - 2
- Chức năng gan, thận và tủy xương, thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Bạch cầu $\geq 3000/ mm^3$ Hb $\geq 10g/ mm^3$

Tiểu cầu $\geq 100\ 000/ mm^3$

Bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ mg/ dl; AST/ ALT $\leq$ 2 lần giới hạn bình thường.

Creatinine $\leq 1,5$ mg/ dl.

- Tuổi: dưới 70 tuổi
- Chấp nhận điều trị theo phác đồ hóa trị trước 3 chu kỳ CF tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp $30mg/m^2$ da hàng tuần trong 6 tuần xạ trị tổng liều xạ trị 70 Gy trong 7 tuần.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có hóa trị hoặc xạ trị trước đây.
- Phụ nữ mang thai hoặc cho con bú.
- Bệnh nặng đi kèm: tim mạch, tiểu đường và rối loạn tâm thần không kiểm soát, nhiễm trùng cấp, ung thư thứ 2.
- Người bệnh bỏ điều trị không vì lý do chuyên môn.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kếnghiên cứu

Phương pháp can thiệp lâm sàng có theo dõi dọc không đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu dự kiến được tính theo công thức sau:

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

Trong đó:

n: số người bệnh cần được nghiên cứu để đảm bảo số liệu nghiên cứu có đủ độ tin cậy

ε: mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, lấy ε = 0,15.

α: mức nghĩa thống kê = 0,05

$Z_{(1-\alpha/2)}$: giá trị thu được từ bảng Z,tương ứng α = 0,05 thì $Z_{(1-\alpha/2)}$= 1,96

p: tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm của nghiên cứu trước với phác đồ điều trị gần tương tự (p= 0,66) [18].

Qua tính toán chúng tôi xác định cỡ mẫu dự kiến tối thiểu là 88 người bệnh.

2.2.3. Mô tả quy trình thao tác chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

2.2.3.1. Quy trình tuyển chọn người bệnh

Người bệnh UTVMH có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô không biệt hóa, GĐ III, IV (N2,3M0) theo phân loại UICC 2010 được điều trị tại khoa xạ I và khoa Nội I Bệnh viện K trung ương từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 11 năm 2015.

2.2.3.2. Lâm sàng, cận lâm sàng

* Dịch tễ:

Tuổi: nhóm tuổi đối tượng nghiên cứu

Giới: Tỷ lệ theo giới tính

* Lâm sàng:

- Thời gian từ khi có triệu chứng cơ năng đầu tiên đến khi vào viện.

- Cơ năng:

Đau đầu: không, vừa, nặng;

Ù tai, nghe kém: Giảm nghe, điếc hoàn toàn.

Ngạt mũi: không hoàn toàn, tắc hoàn toàn;

Chảy máu mũi: Nặng có thiếu máu, nhẹ không thiếu máu.

Tổn thương thần kinh sọ: các dây II,II,III, IV,V,VI, IX, X, XII.

- Toàn thân: đánh giá điểm theo chỉ số toàn trạng PS.

Bảng 2.1. Chỉ số PS theo ECOG

0	Hoàn toàn không có triệu chứng gì.
1	Có triệu chứng nhưng vẫn đi lại được dễ dàng.
2	Có triệu chứng và nằm giường từ 50% thời gian trong ngày trở xuống.
3	Có triệu chứng nhưng nằm giường bệnh trên 50% thời gian trong ngày nhưng không liệt gường.
4	Nằm liệt giường.

- Thực thể:

Khám vòm mũi họng, soi gián tiếp qua gương Hopkin, soi trực tiếp bằng nội soi ống mềm hoặc ống cứng đánh giá các tổn thương:

Thể u: u sùi, dạng loét, u dưới niêm, u phối hợp sùi loét

Vị trí u: 1 vị trí, 2 vị trí, trên 2 vị trí

Xâm lấn u trên lâm sàng: xâm lấn họng miệng, xâm lấn cửa mũi sau

Hạch ngoại vi: mô tả vị trí, kích thước, tính chất của hạch

Nội soi vòm vòm mũi họng ống mềm hoặc ống cừng mô tả :

Vị trí u.

Tính chất u: u sùi , loét, u dưới niên mạc.

Mức độ xâm lấn: xâm lấn họng miệng, xâm lấn cửa mũi sau.

Sinh thiết làm mô bệnh học chuẩn đoán xác định.

* Cận lâm sàng:

- Huyết học: hồng cầu , bạch cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu, hematocrit, hemoglobin...

- Sinh hóa: Ure, creatinine, ALT, AST, Bilirubine TP, Bilirubine TT, Bilirubin GT....

- Mô bệnh học lựa chọn 100% người bệnh có mô bệnh học là typ III

- Chẩn đoán hình ảnh:

Chụp CT hoặc MRI; Mô tả vị trí u, kích thước, mức độ xâm lấn, hạch cổ, hạch sau hầu, tình trạng hạch.

CTsim giúp lập kế hoạch điều trị.

- Siêu âm hạch cổ: Mô tả vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn, hạch cổ, cấu trúc hạch.

- Siêu âm ổ bụng; di căn gan chưa, bệnh phối hợp không

- X quang phổi: tìm di căn phổi

- Xạ hình xương: tầm soát di căn

2.2.3.3. Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định: dựu vào lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học tại vòm hoặc tại hạch

Chẩn đoán phân loại TNM, theo UICC 2010

Chúng tôi chỉ đưa và nghiên cứu nhóm người bệnh sau:

+ GĐIII: T1,2a, 2b. N2 M0 và T3N2, M0

+ GĐIVa: T4 N2 M0

+ GĐIVb: T bất kỳ N3 M0

2.2.3.4. Điều trị

Hóa trị trước

Bảng 2.2. Phác đồ hóa trị trước

Thuốc	Liều dùng	Đường dùng	Thời gian
Cisplatin	80mg/m^2/ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày 1
5Fu	1000mg/m^2/ngày	Truyền tĩnh mạch	Ngày 1 đến ngày 4

Cách dùng với cisplatin:

+ Người bệnh được truyền 2 lít Glucose 5% và 40mEq KCL/L và 12,5mg manitol trước truyền cisplatin.

+ Cisplatin truyền trong vòng 20 - 30 phút sau đó truyền 1 lít Glucose 5%, 40mEq KCL, 25mg manitol trong 4h tiếp sau đó 1 lít Glucose 5%, 40mEq KCL, $MgSO_4$ trong 8h

+ Người bệnh được dùng Ondanxetron và Dexamethasone trước và sau truyền hóa chất dự phòng nôn và dị ứng thuốc

+ Có thể sử dụng thuốc nâng bạch cầu khi độc tính hạ bạch cầu xuất hiện

Cách sử dụng 5FU:

+ Liều 5FU 1000mg/m^2/24h truyền liên tục trong 96h sau đợt truyền manitol thứ 2 hoàn thành. Chu kỳ 21 ngày dùng 3 chu kỳ sau đó sử dụng hóa xạ trị đồng thời.

Hóa xạ trị đồng thời

Hóa trị: cisplatin 30 mg/ m^2 mỗi tuần, bắt đầu từ tuần 1 đến tuần 6 liên tiếp của xạ trị

Cách dùng với cisplatin:

+ Người bệnh được truyền 2 lít Glucose 5% và 40mEq KCL/L và 12,5mg manitol trước truyền cisplatin.

+ Cisplatin truyền trong vòng 20 - 30 phút sau đó truyền 1 lít Glucose 5%, 40mEq KCL, 25mg manitol trong 4h tiếp sau đó 1 lít Glucose 5%, 40mEq KCL, $MgSO_4$ trong 8h

+ Người bệnh được dùng Ondanxetron và Dexamethasone trước và sau truyền hóa chất dự phòng nôn và dị ứng thuốc

Xạ trị: Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc tuyến tính Primus Siemens với 6 mức năng lượng Electron khác nhau (5, 6, 8, 10, 12, 14 MeV) 2 mức năng lượng Photon 6, 15 MV

Hệ thống tính liều PROWESS-3D giúp tính toán chính xác sự phân bố liều lượng theo không gian 3 chiều cho các thể tích điều trị một cách tốt nhất, khảo sát và đưa ra nhiều thông số giúp thầy thuốc lựa chọn đường đồng liều phù hợp, tập trung liều tối ưu vào u giảm tối đa tổn thương vào tổ chức lành.

Tiến hành ngay sau khi truyền cisplatin 2 - 2,5h

Thể tích xạ trị: bao gồm toàn bộ u nguyên phát và các cấu trúc lân cận như 1/3 sau của hốc mũi, xoang sàng sau, toàn bộ xoang bướm, 1/3 sau của xoang hàm, 1/3 sau của hốc mắt, đáy sọ, hai bên, thành sau họng miệng, hạch sau hầu, hạch cổ và trên đòn hai bên.

Liều xạ: Tổng liều xạ triệt để vào u nguyên phát và hạch cổ cao là 70 Gy, phân liều 2 Gy, xạ trị 5 lần/tuần. Liều xạ cho hạch cổ nhóm thấp và trên đòn 2 bên là 50 Gy/25 lần (nếu không có hạch di căn), hoặc tăng liều xạ khu trú vào hạch di căn sờ thấy trên lâm sàng lên 70 Gy. Đối với kỹ thuật xạ trị bằng máy gia tốc, liều xạ vào PTV nằm trong khoảng 95% - 105% liều quy ước. Mức năng lượng sử dụng là 6 MV. Sau 40 Gy tránh tủy, có thể bổ sung vào nhóm hạch cổ sau bằng các trường chiếu electron với mức năng lượng từ 9 - 12 MeV.

Xạ trị bằng máy gia tốc

Các bước tiến hành (theo RTOG)

- Tiến hành làm thiết bị cố định đầu - cổ người bệnh bằng mặt nạ nhiệt

- Mô phỏng đánh dấu trường chiếu.

- Trên cơ sở mô phỏng chụp phim CT mô phỏng (CTsim), phim CT được cắt từ trên nền sọ đến hết trung thất trên. Độ dầy các lát cắt 5 mm tại vùng cổ 3 mm tại vùng vòm.

- Chuyển hình ảnh của phim CT mô phỏng từ hệ thống CTsim sang hệ thống lập kế hoạch điều trị.

- Xác định thể tích cần tia theo 1993 ICRU 50 (International Commission on Radiation Units)

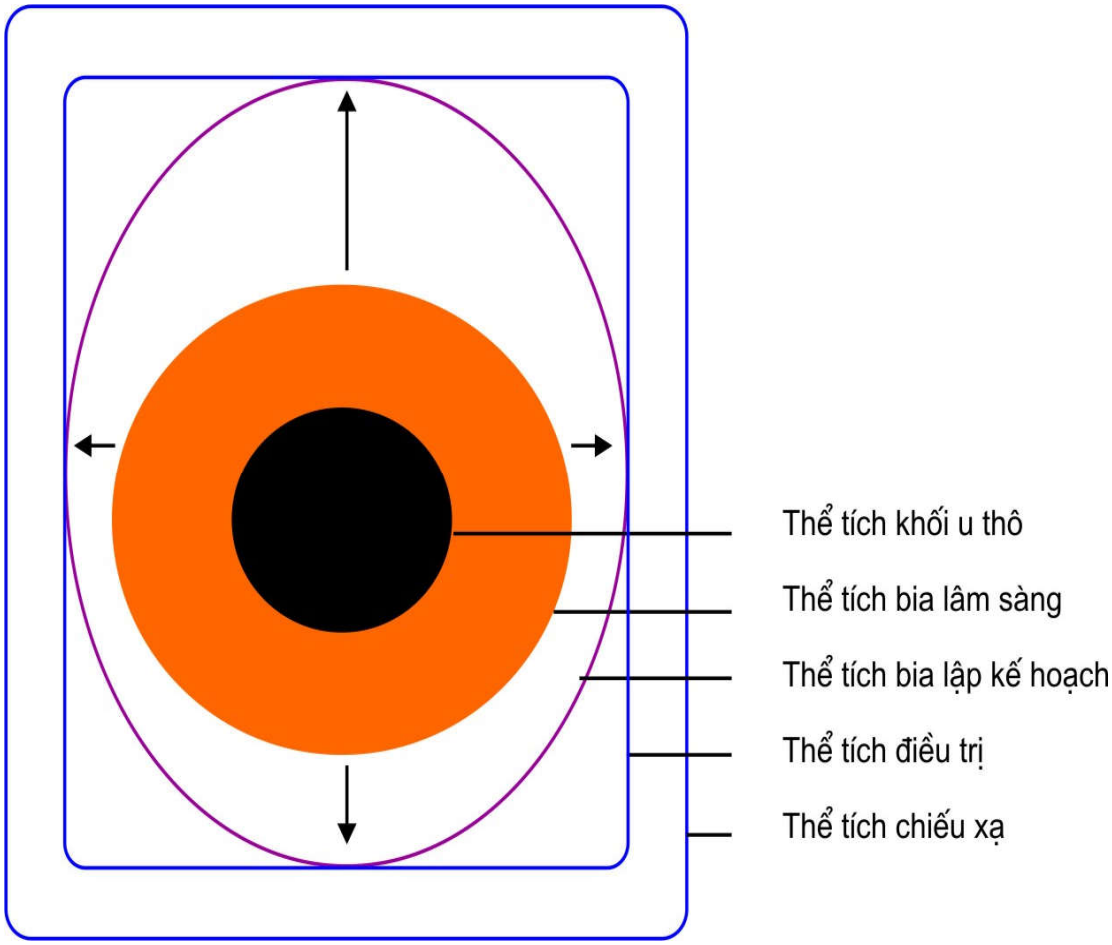
Thể tích khối u thô (Gross Tumor Volum – GTV): là thể tích thể hiện sự lan rộng của khối u ác tính được xác định dựa trên lâm sàng nội soi hặc hình ảnh CT, MRI các hạch di căn được xác định khi có kích thước > 1 cm hoặc có hoại tử trung tâm hạch.

Thể tích bia lâm sàng (Clilical Target Volum- CTV): là thể tích khối u và những vùng bao quanh khối u mà tế bào ung thư có thể xâm lấn tới. Có 3 thể tích bia lâm sàng cần xác định CTV 70 cho thể tích khối u thô, CTV 60 cho hạch nguy cơ di căn cao, CTV 50 cho hạch nguy cơ di căn thấp.

Thể tích bia lập kế hoạch (Planning Target Volum - PTV): là khái niệm hình học và được xác định để đánh giá chùm tia phù hợp. Trong đó cần tính đến hiệu quả cao nhất của tất cả những thay đổi hình học có thể xảy ra, đảm bảo rằng liều lược được chỉ định phân bố tối ưu bên trong thể tích bia lâm sàng.

Thể tích điều trị (Treatment Volum - TV): là thể tích bao quanh bởi đường đồng liều trên bề mặt đã được các nhà xạ trị lựa chọn và định rõ để đạt mục tiêu điều trị.

Thể tích chiếu xạ (Irradiated Volum - IV): là một thể tích các mô nhận được một liều lượng có ý nghĩa trong việc liên quan đến tổng liều chịu đựng của các mô lành.

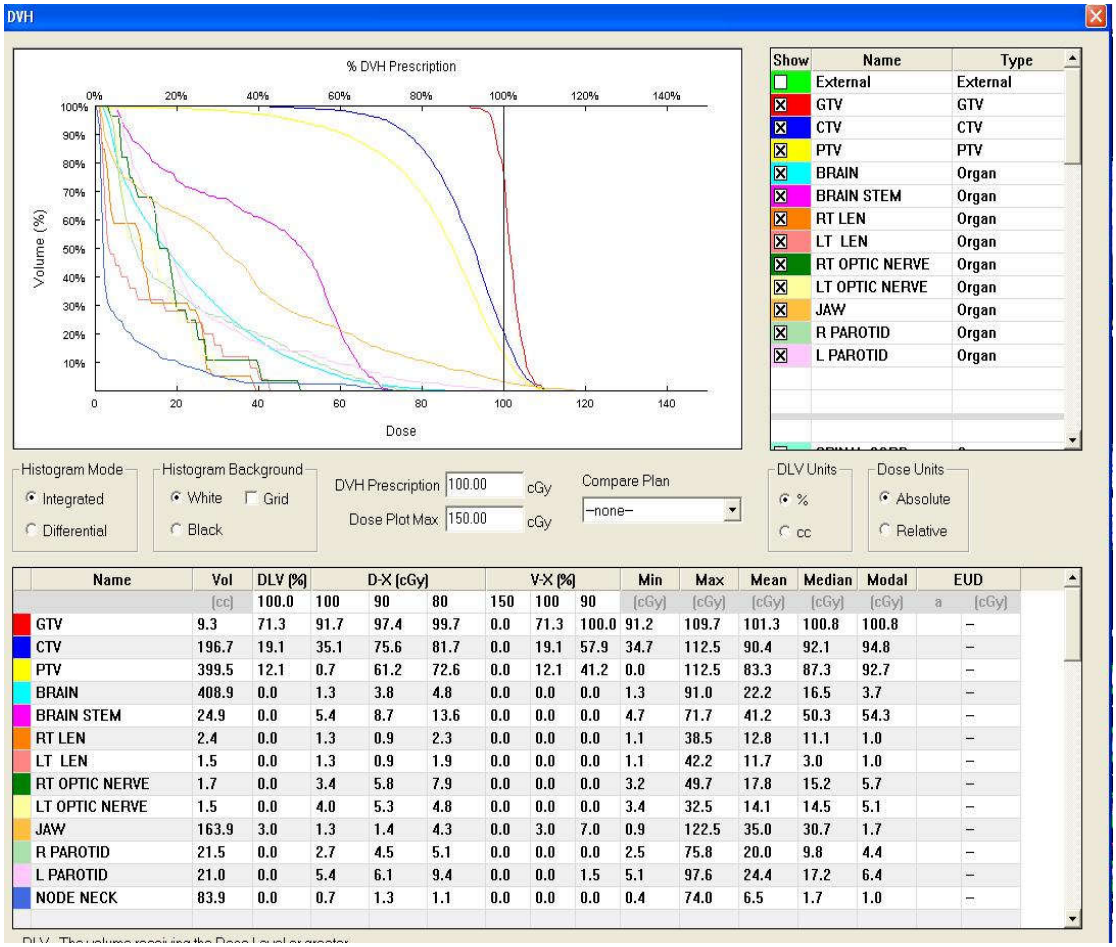


Hình 2.1: Các thể tích cần tia xạ theo 1993 ICRU 50

Tổ chức nguy cấp (Organ at Risk - OR): là các mô lành nơi mà độ nhạy cảm tia của chúng có thể ảnh hưởng một cách có ý nghĩa đến việc lập kế hoạch điều trị và liều lượng được chỉ định.

Các tổ chức cần tia và các tổ chức nguy cấp được xác định trên từng lát cắt của phim CTsim.

Sau khi xác định thể tích cần tia và các tổ chức nguy cấp bác sỹ xạ trị và kỹ sư vật lý lập kế hoạch khảo sát các trường chiếu, góc chiếu và mức năng lượng thích hợp, che chắn hợp lý các vùng của tổ chức lành. Dựa vào biểu đồ thể tích - liều lượng (Dose Volum Histogram - DVH) kiểm tra sự phân bố liều lượng đối với thể tích bia lâm sàng và các tổ chức nguy cấp sao cho liều vào u và hạch là tối đa, liều tại tổ chức lành là tối thiểu.



Name	Vol	DLV (%)	D-X (cGy)			V-X (%)			Min	Max	Mean	Median	Modal	EUD	
	[cc]	100.0	100	90	80	150	100	90	[cGy]	[cGy]	[cGy]	[cGy]	[cGy]	a	[cGy]
GTV	9.3	71.3	91.7	97.4	99.7	0.0	71.3	100.0	91.2	109.7	101.3	100.8	100.8		–
CTV	196.7	19.1	35.1	75.6	81.7	0.0	19.1	57.9	34.7	112.5	90.4	92.1	94.8		–
PTV	399.5	12.1	0.7	61.2	72.6	0.0	12.1	41.2	0.0	112.5	83.3	87.3	92.7		–
BRAIN	408.9	0.0	1.3	3.8	4.8	0.0	0.0	0.0	1.3	91.0	22.2	16.5	3.7		–
BRAIN STEM	24.9	0.0	5.4	8.7	13.6	0.0	0.0	0.0	4.7	71.7	41.2	50.3	54.3		–
RT LEN	2.4	0.0	1.3	0.9	2.3	0.0	0.0	0.0	1.1	38.5	12.8	11.1	1.0		–
LT LEN	1.5	0.0	1.3	0.9	1.9	0.0	0.0	0.0	1.1	42.2	11.7	3.0	1.0		–
RT OPTIC NERVE	1.7	0.0	3.4	5.8	7.9	0.0	0.0	0.0	3.2	49.7	17.8	15.2	5.7		–
LT OPTIC NERVE	1.5	0.0	4.0	5.3	4.8	0.0	0.0	0.0	3.4	32.5	14.1	14.5	5.1		–
JAW	163.9	3.0	1.3	1.4	4.3	0.0	3.0	7.0	0.9	122.5	35.0	30.7	1.7		–
R PAROTID	21.5	0.0	2.7	4.5	5.1	0.0	0.0	0.0	2.5	75.8	20.0	9.8	4.4		–
L PAROTID	21.0	0.0	5.4	6.1	9.4	0.0	0.0	1.5	5.1	97.6	24.4	17.2	6.4		–
NODE NECK	83.9	0.0	0.7	1.3	1.1	0.0	0.0	0.0	0.4	74.0	6.5	1.7	1.0		–

Hình 2.2: Biểu đồ thể tích liều lượng

(hệ thống tính liều xạ Prowess-3D)

GTV: bao gồm u nguyên phát, hạch sau hầu, hạch di căn trên phim CT, MRI.

CTV 70 = GTV

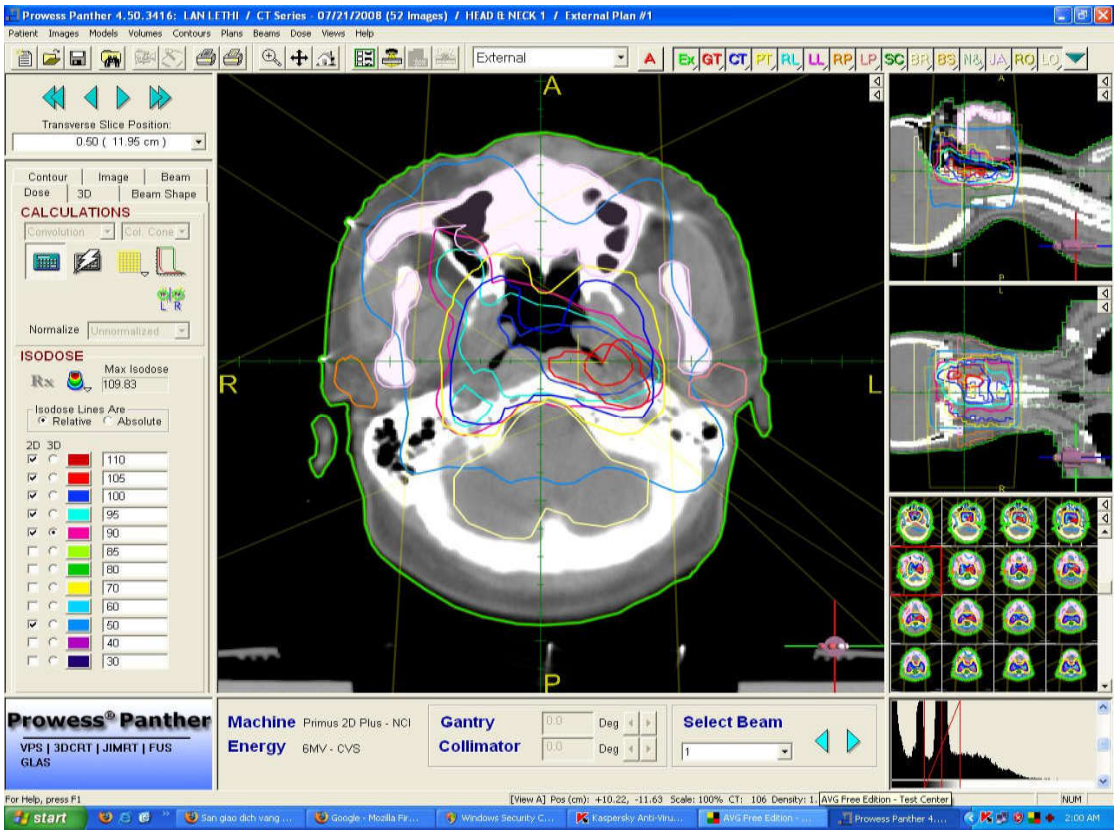
CTV 60: bao gồm toàn bộ vòm, xương bướm, nền sọ, hố chân bướm, thành bên họng, thành dưới xoang bướm, 1/3 sau hốc mũi, xoang hàm trên.

CTV 60: bao gồm các hạch có nguy cơ di căn cao như hạch cảnh cao, hạch dưới cơ nhị thân, hạch cảnh giữa hạch cổ sau.

PTV 70 = CTV 70 + 5mm sẽ nhận được liều 70 Gy trong 35 buổi tia 2 Gy/ngày (u nguyên phát và hạch di căn).

PTV 60 = CTV 60 + 5mm sẽ nhận được liều xạ 30 Gy trong 30 buổi tia 2 Gy/ngày.

Tia dự phòng cho hạch cổ thấp có thể sử dụng trường chiếu thẳng cổ thấp lấy độ sâu 3cm với liều 50 Gy trong 25 buổi, 2 Gy/ ngày.



Hình 2.3: Sự phân bố liều lượng xạ trị trường chiếu vòm BN UTVH

- Liều xạ vào các tổ chức nguy cấp:

+ Thân não chịu liều < 50 Gy

+ Tủy sống chịu liều < 45 Gy

+ Thân kinh thị giác và dây tam hoa chịu liều < 50 Gy

+ Xương hàm dưới chịu liều < 70Gy

+ Mắt: võng mạc chịu liều < 45 Gy

+ Thủy tinh thể chịu liều < 10 Gy

+ Thanh quản chịu liều < 45 Gy

Tiêu chuẩn tạm ngưng xạ trị: Xạ trị tạm ngưng trong các trường hợp sau:

Độc tính ngoài huyết học độ IV; viêm niêm mạc, viêm da do tia độ III, IV.

Độc tính huyết học độ III, IV; KPS ≤ 60

Khi các độc tính được khắc phục bằng các biện pháp điều trị hỗ trợ hồi phục về độ II thì sẽ xạ trị lại.

Tiêu chuẩn tạm ngưng hóa trị: Hóa trị sẽ tạm hoãn trong các trường hợp sau

Độc tính huyết học độ 3 trở lên: bạch cầu < 2000/mm^3 hay tiểu cầu < 50000/mm^3,

Nồng độ huyết sắc tố < 8g/dl ; Sốt > 38^0C ; PS > 3 (KPS <70)

Độc tính ngoài huyết học độ 4; Creatinine máu > 2.0mg/dl

Sẽ hóa trị trở lại khi các độc tính huyết học và ngoài huyết học hồi phục về độ II.

Tiêu chuẩn ngừng hẳn phác đồ hóa trị trước khi có một trong các độc tính sau:

Độc tính huyết học độ III trở lên: bạch cầu < 2000/mm^3 hay tiểu cầu < 50000/mm^3, hoặc nồng độ huyết sắc tố < 8g/dl.

Sốt > 38^0C.

PS ≥ 3 (KPS < 70)

Độc tính ngoài huyết học độ 4.

Creatinine máu > 2.0 mg/dl.

Các độc tính này không hồi phục về dưới độ II sau hai tuần điều trị hỗ trợ.

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

Dừng hẳn phác đồ hóa xạ trị đồng thời trong các trường hợp sau:

Bệnh tiến triển, di căn xa; Gián đoạn xạ trị kéo dài quá 2 tuần do độc tính độ III, IV không hồi phục về độ II sau khi đã được điều trị hỗ trợ thể trạng; người bệnh từ chối tiếp tục hóa trị.

Những người bệnh buộc phải ngừng hẳn phác đồ do độc tính cấp độ III, IV không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ sẽ được chuyển sang phác đồ điều trị thích hợp.

Những người bệnh này sau đó vẫn tiếp tục xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch.

Cách xứ trí một số độc tính của hóa trị và xạ trị

Xử trí độc tính cấp của hóa trị

- Chống nôn, buồn nôn:

Sử dụng các thuốc chống nôn, giảm tiết ức chế H_2 như cimetidin, ranitidin, các thốc ức chế chống nôn theo cơ chế thần kinh trung ương như ondansetron, priperam, Atropin....Sử dụng thuốc chống dị ứng, corticoid và các thuốc chống nôn dự phòng trước truyền hóa chất, trong lúc truyền, sau khi truyền hóa chất. Tâm lý liệu pháp giúp bệnh nhân yên tâm an thần để giảm căng thẳng tâm lý cũng có tác dụng

- Tiêu chảy cấp

Khi bị tiêu chảy cấp phải bù nước điện giải đầy đủ kịp thời, dùng kháng sinh đường tiêu hóa nếu có bội nhiễm, dùng thuốc cầm tiêu chảy khi chắc chắn không có nhiễm trùng đường tiêu hóa và tiêu chảy độ III, IV kéo dài khó cầm.

- Viêm niên mạc miệng:

Khi xuất hiện viêm niêm mạc miệng cần phát hiện sớm. Hướng dẫn người bệnh xúc miệng bằng dung dịch sát khuẩn như Betadine 10% pha loãng, bôi các gel chống viêm giảm đau vào các vị trí loét như Zytee, khí dung họng miệng bằng kháng sinh, chống viêm, giảm đau...

- Giảm bạch cầu:

Nếu người bệnh giảm bạch cầu, bạch cầu hạt tùy theo mức độ có thể dùng thuốc kích bạch cầu khi bạch cầu đa nhân trung tính giảm từ độ II trở lên, sử dụng kháng sinh dự phòng bội nhiễm cơ hội, bổ xung dinh dưỡng.

- Giảm hồng cầu:

Tùy mức độ truyền máu, bổ xung dinh dưỡng

- Giảm tiểu cầu:

Truyền khối tiểu cầu, bổ xung dinh dưỡng.

- Tăng ure, creatinine:

Tùy mức độ dùng lợi tiểu, chạy thận nhân tạo.

- Tăng men gan, Bilirubine:

Khi xuất hiện tăng men gan và billirubine sẽ sử dụng các loại thuốc bổ gan, lợi mật, truyền dịch, lợi tiểu.

Xử trí các biến chứng xạ cấp

- Bỏng da diện tia:

Người bệnh phải được dùng kem bôi da diện tia Biafine bôi da diện tia trước và sau xạ trị hằng ngày, bỏng sâu gây loét phải ngừng xạ điều trị bằng phác đồ bỏng khi da hồi phục mới xạ tiếp.

- Khô miệng:

Để giảm khô miệng người bệnh phai thường xuyên vận động hàm và khoang miệng để kích thích tiết nước bọt như nhai kẹo cao su, dùng nước bọt nhân tạo...

- Viêm thực quản:

Khi người bệnh xuất hiện các dấu hiệu viêm thực quả phỉa sử dụng kháng sinh chống viêm, uống nước ấm, ăn thức ăn mềm, nguội...

- Viêm thanh quản cấp:

Nếu người bệnh có viêm thanh quản cấp phải được sủ dụng khí dung chống viêm, giảm đau kháng sinh, chống phù nề, corticoid...

Xử trí các biến chứng xạ mạn

- Khô miệng: ăn, uống nhiều nước, mềm, dùng nước bọt nhân tạo, nhai kẹo cao su kích thích tiết nước bọt

- Cứng hàm: tập nhai liên tục, tập phục hồi chức năng khớp thái dương hàm

- Teo cơ, cứng cổ: vật lý trị liệu xoa bóp phục hồi chức năng cột sống cổ...

- Xơ teo da, tổ chức dưới da diện tia: bôi kem dưỡng da, vitamin A, E, xoa bóp massage giúp làm mềm da.

2.2.4. Tiêu chuẩn đánh giá

2.2.4.1. Tiêu chuẩn đánh giá chính

- Đáp ứng điều trị:

+ Mức độ hoàn thành phác đồ điều trị.

+ Gián đoạn điều trị.

+ Lý do gián đoạn

+ Đáp ứng về toàn trạng

+ Đáp ứng cơ năng

+ Đáp ứng thực thể

+ Sống thêm toàn bộ

+ Sống thêm không bệnh

+ Tỷ lệ tái phát và di căn xa.

- Tỷ lệ các độc tính cấp và muộn:

+ Độc tính huyết học

+ Độc tính ngoài huyết học.

+ Biến chứng mạn tính.

2.2.4.2. Tiêu chuẩn đánh giá phụ

- Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

+ Tuổi, giới

+ Đặc điểm u, hạch

+ Giai đoạn bệnh

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm.

2.2.4.3. Cách đánh giá

Thời gian theo dõi được tính từ lúc bắt đầu điều trị cho đến lần tái khám sau cùng, có tin tức sau cùng, hay tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào. Thất bại điều trị được xác định khi: Bệnh tiến triển hay tái phát tại chỗ và/ hoặc di căn xa sau khi kết thúc điều trị, hay tử vong do độc tính của điều trị.

Theo các nghiên cứu của FNCA người bệnh tham gia đủ 3 chu kỳ hóa trị trước và trong quá trình hóa xạ trị đồng thời người bệnh tham gia đủ từ 4 tuần hóa xạ trị trở lên đều được chấp nhận đưa vào đánh giá hiệu quả, độc tính của phác đồ. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi cũng chấp nhận đưa những bệnh nhân tham gia đủ 3 chu kỳ hóa trị trước và từ 4 tuần hóa xạ trị trở lên

vào đánh giá hiệu quả, độc tính của phác đồ. Còn những người bệnh chỉ tham gia hóa trị trước hoặc hóa trị trước sau đó điều trị dưới 4 tuần hóa xạ trị phải chuyển phác đồ khác do độc tính độ III, IV không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ thì chỉ đưa vào đánh giá đáp ứng, đánh giá độc tính của phác đồ ở từng giai đoạn người bệnh tham gia phác đồ mà thôi.

Đánh giá sống thêm: chúng tôi tính sống thêm của tất cả người bệnh đưa vào nghiên cứu, mục đích sẽ cho thấy hiệu quả thực sự của phác đồ khi người bệnh tham gia đầy đủ hay không.

Đánh giá độc tính cấp

Độc tính cấp sẽ được đánh giá hàng tuần trong suốt quá trình điều trị và được đánh giá theo tiêu chuẩn CTCAE của Viện Ung thư quốc gia Hoa kỳ, phiên bản 12/2003, cập nhật tháng 8/2006, chỉ ghi nhận ở một thời điểm và mức độ độc tính cao nhất [92],[10],[44].

Những độc tính đánh giá, bao gồm:

Các độc tính huyết học cấp.

Các độc tính ngoài huyết học cấp.

Các biến chứng xạ cấp.

Đánh giá độc tính muộn

Độc tính muộn được đánh giá từ tháng thứ ba sau điều trị, theo hệ thống phân loại biến chứng muộn do xạ trị của RTOG/ EORTC và chỉ ghi nhận mức độ cao nhất tại một thời điểm. Các độc tính muộn đánh giá bao gồm: khô, viêm niên mạc miệng, xơ hóa da, tổ chức dưới da, tổn thương tuyến nước bọt, viêm xơ thực quản.

Đánh giá đáp ứng

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1(2010) [1],[37]. Ở nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá đáp ứng của u nguyên phát và hạch cổ vào thời điểm 3 tháng sau kết thúc điều trị. Nội dung đánh giá bao gồm: khám lâm sàng, nội soi tai mũi họng trực tiếp ống cứng hoặc ống mềm, chụp CT scan vùng vòm họng, siêu âm vùng cổ và bụng chậu.

Bảng 2.3: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1

Đáp ứng	Mô tả
Đáp ứng hoàn toàn	U biến mất hoàn toàn, được khẳng định lại sau 4 tuần.
Đáp ứng một phần	Giảm ≥ 30% tổng khối u trong ít nhất 4 tuần và không xuất hiện bướu mới
Bệnh ổ định	U giảm kích thước < 30% hoặc tăng kích thước < 20% tổng khối u
Bệnh tiến triển	U tăng kích thước ≥ 20% tổng khối u.

2.2.5. Theo dõi

Lần tái khám theo dõi đầu tiên là vào thời điểm 1 tháng sau kết thúc điều trị. Sau đó tái khám mỗi 3 tháng trong vòng 2 năm đầu; mỗi 6 tháng vào năm thứ 3-5. Sau đó mỗi năm 1 lần, nội dung khám theo dõi định kỳ gồm:

Khám đánh giá toàn diện vòm, TMH bằng soi gián tiếp hoặc nội soi vòm, khám vùng đầu cổ tìm hạch tái phát.

Chụp X - quang phổi, siêu âm ổ bụng, siêu âm hạch cổ xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận 6 tháng một lần trong 3 năm đầu.

Chụp CT hoặc MRI vòm 6 tháng 1 lần 2 năm đầu, mỗi năm 1 lần những năm tiếp theo.

Sinh thiết vòm khi có tổn thương nghi nghờ tái phát tại vòm, sinh thiết hạch khi có hạch cổ chắc tồn tại trên 4 tuần.

Đánh giá tái phát tại chỗ, tại vùng, di căn xa, phát hiện các biến chứng của xạ trị, độc tính của hóa chất. Đánh giá chất lượng cuộc sống tình trạng sức khỏe chung của người bệnh. Qua theo dõi rút ra được thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng, tỷ lệ tiến triển, tái phát, di căn.

Phân tích thời gian sống thêm

Sống thêm toàn bộ (OS: Overall survival) được tính từ thời điểm bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi cuối cùng hoặc đến khi người bệnh tử vong.

Sống thêm không bệnh (DFS: Disease free survival) được tính từ thời điểm bệnh đáp ứng hoàn toàn đến thời điểm bệnh tái phát, di căn.

Mất dấu: được định nghĩa là người bệnh lỡ hẹn hơn 6 tháng kể từ lần tái khám cuối, không liên lạc được điện thoại, thư từ để biết thông tin cuối.

2.2.6. Thống kê, xử lý số liệu

Sau khi thu thập số liệu và các thông tin cần thiết chúng tôi tiến hành xử lý số liệu bằn phần mềm xử lý dữ liệu SPSS 20.0 và STATA 10.0. So sánh kết quả giữa các biến liên tục bằng thuật toán kiểm định test t - sudent.

Các biến định tính thứ tự rời rạc được trình bày dưới dạng tỷ lệ %. So sánh kết quả của các biến định tính bằng thuật toán kiểm định χ^2, các trường hợp giá trịtuyệt đối nhỏ dùng testχ^2 có hiệu chỉnh Yates.

Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp ước lượng thời gian sống thêm theo sự kiện của Kaplan - Meier.

So sánh thời gian sống thêm giữa các nhóm bằng phép kiểm Log-rank. Sự khác biệt giữa các nhóm với $p \leq 0,05$ được xem là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện từ 9/2011 kết thúc 8/2017. Địa điểm tại khoa Nội 1 và khoa Xạ 1 Bệnh viện K trung ương.

2.4. PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU

- Các phương tiện chẩn đoán hiện đại sẵn có tại bệnh viện K trung ương:

+ Nôi soi, X-Quang, Siêu âm, CT, MRI, SPECT…

+ Các phòng xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử

+ Xét nghiệm sinh hóa, huyết học …

- Các phương tiện điều trị sẵn có tại bệnh viện K trung ương:

+ Máy gia tốc tuyến tính Primus Siemens với 6 mức năng lượng Electron khác nhau (5, 6, 8, 10, 12, 14MeV) 2 mức năng lượng Photon 6, 15 MV ,

+ Hệ thống tính liều PROWESS-3D,

+ Các loại hóa chất chính hãng được khoa dược bệnh viện cung cấp đầy đủ.

- Các phương tiện ghi nhận số liệu thông tin bệnh nhân:

+ Bệnh án điều trị

+ Mẫu bệnh án nghiên cứu

+ Thư thăm hỏi

+ Gọi điện thoại

+ Máy ảnh để chụp sao thông tin từ bệnh án điều trị

- Các phương tiện phân tích số liệu viết báo cáo:

+ Máy tính xách tay

+ Phần mềm thống kê y hoc SPSS 20.0, STATA 10.0

+ Giấy bút mực, văn phòng phẩn liên quan

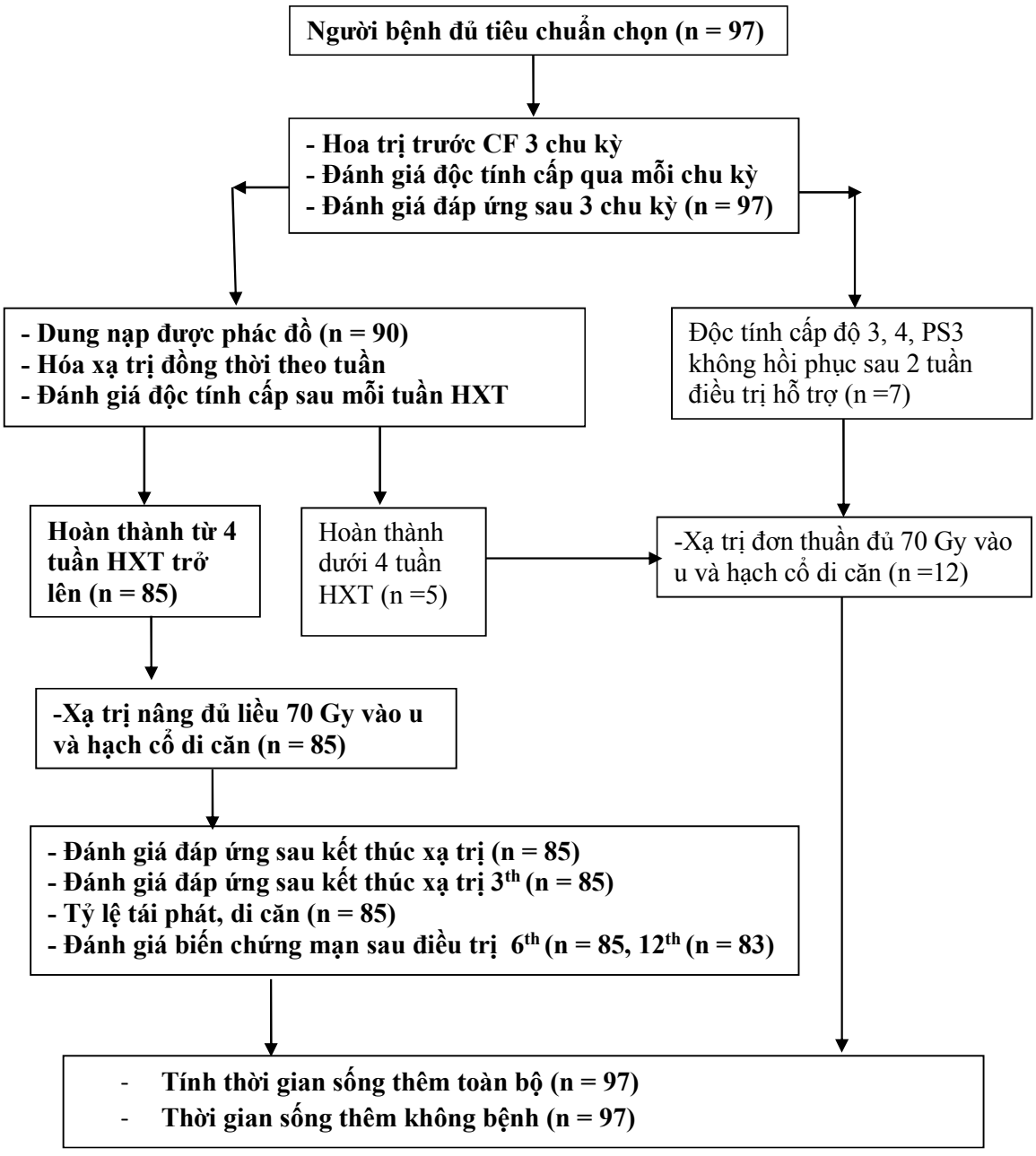
2.5. CÁC TIÊU CHUẨN ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Quyền lợi người bệnh đươc khám tư vấn giải thích đầy đủ về lựa chọn phác đồ điều trị.
- Được khám, làm các xét nghiện và điều trị kịp thời khi có tái phát biến chứng.
- Người bệnh sẽ được chuyển sang phác đồ thích hợp khi phải bắt buộc ngừng hẳn phác đồ do độc tính độ III trở lên, PS 3 không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ.
- Người bệnh hoàn toàn tự nguyện khi tham gia vào NC.
- Ngiên cứu đã nhận được sự đồng ý cho phép của lãnh đạo bệnh viện K
- Kết quả NC sẽ phục vụ tốt hơn cho công tác chẩn đoán và điều trị các người bệnh UTVMH GĐ III, IV.

2.6. TÓM TẮT THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Có thể tóm tắt thiết kế nghiên cứu của chúng tôi qua sơ đồ sau:

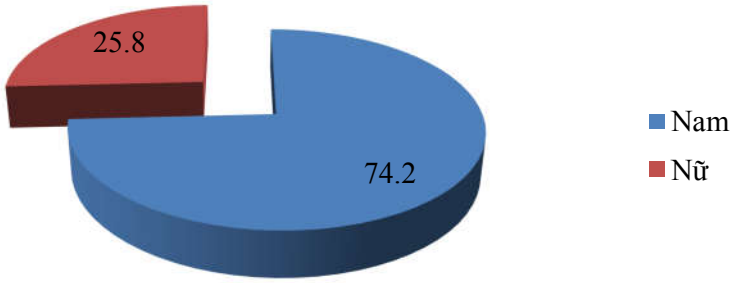
SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU CỦAĐỀ TÀI



Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

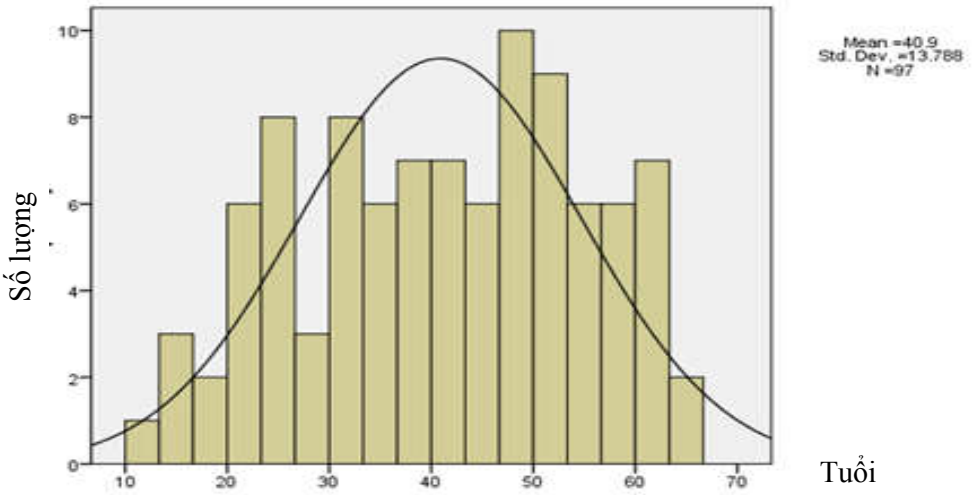
3.1.1. Tuổi và giới



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới (n=97)

Nhận xét:

Người bệnh nam chiếm 74,2%, nữ chiếm 24,8%



Biểu đồ 3.2. Độ tuổi đối tượng nghiên cứu

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 40,9 ± 13,8. Tuổi thấp nhất là 13 tuổi lớn nhất là 65 tuổi.

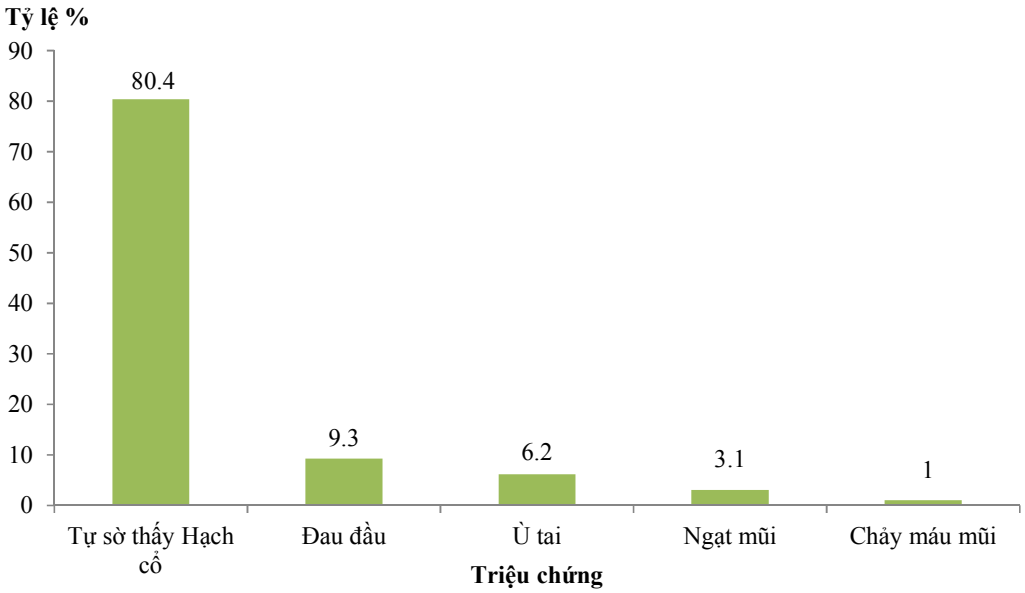
3.1.2. Thời gian phát hiện, lý do khám và các triệu chứng cơ năng

Bảng 3.1. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

Thời gian (tháng)	Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Từ 1 – 6 tháng	69	71,1
Trên 6 tháng	28	28,9
Tổng	97	100
Trung bình	6 ± 6,3	
Sớm nhất – Muộn nhất	1 – 36	

Nhận xét:

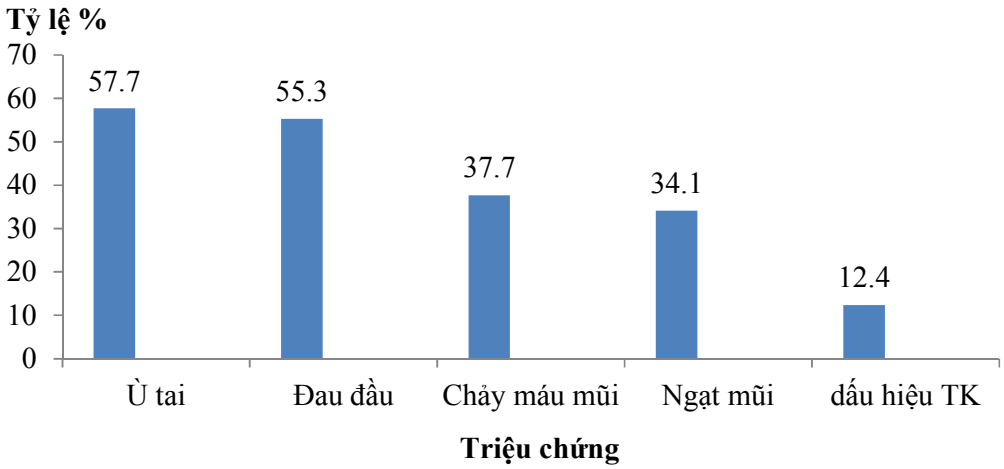
Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện là từ 1 – 6 tháng là 71,1%, trên 6 tháng là 28,9%.



Biểu đồ 3.3. Triệu chứng đầu tiên (n = 97)

Nhận xét:

Đa số người bệnh UTVMH tham gia vào nghiên cứu có triệu chứng đầu tiên là tự sờ thấy hạch cổ (80,4%).



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ các triệu chứng cơ năng hay gặp

Nhận xét:

Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của người bệnh là ù tai (57,7%); đau đầu (55,3%); chảy máu mũi (37,7%); ngạt mũi (34,1%); chỉ có 12,4% người bệnh có các dấu hiệu tổn thương dây thần kinh sọ.

3.1.3. Đặc điểm u nguyên phát

Bảng 3.2. Đặc điểm u vòm

Đặc điểm u vòm		Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u	Trần vòm	17	17,5
	Thành trái	25	25,8
	Thành phải	28	28,9
	Hai thành	24	24,7
	Thành sau	3	3,1
	Tổng	97	100
Xâm lấn	Toàn bộ vòm	85	87,6
	Họng miệng	3	3,1
	Cửa mũi sau	18	18,6
	Thần kinh	12	12,4
Tính chất u	Sùi	82	84,5
	Loét	2	2,1
	Thể phối hợp	13	13,4
	Tổng	97	100

Nhận xét:

Vị trí u thành phải (28,9%); thành trái (25,8%) hai thành (24,7%);và trần vòm (17,5%); chỉ có 3,1% người bệnh có vị trí u tại thành sau.

Đa số các khối u xâm lấn toàn bộ vòm (87,6%); khối u xâm lấn cửa mũi sau 18,6%; 12,4% khối u xâm lấn thần kinh và chỉ có 3,1% khối u xâm lấn họng miệng.

Đa số các khối u có tính chất sùi (84,5%); có 13,4% khối u ở thể phối hợp và chỉ có 2,1% khối u có tính chất loét.

3.1.4. Đặc điểm di căn hạch cổ trên lâm sàng

Bảng 3.3. Đặc điểm hạch cổ di căn trên lâm sàng

Đặc điểm hạch cổ di căn		**Số NB (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Vị trí hạch	Một bên	29	29,9
	Hai bên	68	70,1
	Tổng	97	100
Nhóm hạch	Nhóm 1	55	56,7
	Nhóm 2	87	89,7
	Nhóm 3	46	47,4
	Nhóm 4	12	12,4
	Nhóm 5	28	28,9
	Nhóm 6	1	1
	Thượng đòn	11	11,3
Kích thước hạch lớn nhất (cm)	Trung bình	5,4 ± 1,9	
	Nhỏ nhất – Lớn nhất	2 – 10	
Tính chất hạch	Cứng	9	9,3
	Chắc	88	90,7
	Tổng	97	100
Độ di động	Di động	2	2.1
	Dính thành khối	70	72.2
	Cố định	25	25.8
	Tổng	97	100
Đau	Không đau	67	69.1
	Đau	30	30.9
	Tổng	97	100

Nhận xét:

Đa số người bệnh có hạch nằm ở hai bên (70,1%); nhóm hạch phổ biến là nhóm 2 (89,7%); kích thước hạch trung bình là 5,4 ± 1,9 cm; tính chất chắc (90,7%); dính thành khối (72,2%) và không đau (69,1%).

3.1.5. Đặc điểm tổn thương trên cận lâm sàng

Bảng 3.4. Tổn thương trên trên phim chụp MRI (n = 97)

Sự xâm lấn của khối u trên phim chụp MRI	Số NB (n)	Tỷ lệ (%)
U còn khu trú tại vòm	20	20,6
U xâm lấn phần mềm quanh vòm	71	73,2
Hạch sau hầu	22	22,7
Tổn thương xương	17	17,5
Tổn thương xoang	4	4,1
Tổn thương thần kinh	12	12,4
Tổn thương hốc mắt	1	1,0

Nhận xét:

Kết quả trên phim chụp MRI cho thấy chỉ có 20,6% người bệnh có khối u còn khu trú tại vòm còn phần lớn các khối u đã xâm lấn; trong đó đa số khối u xâm lấn phần mềm quanh vòm (73,2%); tổn thương xương (17,5%); tổn thương thần kinh (12,4%); chỉ có một số ít người bệnh tổn thương xoang (4,1%) và tổn thương hốc mắt (1%). Tỷ lệ có hạch sau hầu (22,7%).

3.1.6. Xếp loại TMN và GĐ theo UICC 2010

Bảng 3.5. Phân loại theo TNM

Phân loại theo TNM		Số NB(n)	Tỷ lệ (%)
Phân loại theo T	T1	13	13,4
	T2	60	61,9
	T3	8	8,2
	T4	16	16,5
	Tổng	97	100
Phân loại theo N	N1	0	0
	N2	29	29,9
	N3	68	70,1
	Tổng	97	100
GĐ	III	27	27,8
	IVa	6	6,2
	IVb	64	66,0
	Tổng	97	100

Nhận xét:

Giai đoạn T2 (61.9%) và N3 (70.1%). Trong nghiên cứu của chúng tôi tiêu chuẩn chọn chỉ người bệnh di căn hạch N2, 3 nên không có tỷ lệ N1. GĐ chủ yếu là giai đoạn IVb (66.0%); có 27.8% người bệnh ở giai đoạn III và chỉ có 6.2% người bệnh ở giai đoạn IVa.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị

Bảng 3.6. Tỷ lệ hoàn tất số tuần hóa xạ trị

Số tuần	Số NB	Tỷ lệ %
0 tuần	7	7,2
1 Tuần	2	2,1
2 Tuần	3	3,1
4 Tuần	12	12,4
5 Tuần	2	2,1
6 Tuần	71	73,2
Tổng	97	100

Nhận xét:

Ở GĐ hóa trị trước 100% người bệnh hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị CF. Ở GĐ hóa xạ trị đồng thời có 87,3% người bệnh hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời, 73,2 % người bệnh hoàn thành 6 tuần hóa xạ trị, 12% hoàn thành 4 tuần hóa xạ trị, 2,1% hoàn thành 5 tuần hóa xạ trị đồng thời, có 10,3% người bệnh hoàn thành từ 2 tuần hóa xạ trị đồng thời trở xuống,

3.2.2. Tỷ lệ người bệnh không thực hiện đủ chỉ định dự kiến

Bảng 3.7. Tỷ lệ dừng hẳn phác đồ

Dừng hẳn phác đồ	Hóa trị trước		Hóa xạ trị đồng thời	
	Số NB	Tỷ lệ %	Số NB	Tỷ lệ %
Không	90	92,8	85	87,6
Có	7	7,2	5	5,2
Tổng	97	100	90	92,8

Nhận xét:

Kết thúc giai đoạn hóa trị trước 100% người bệnh được truyền 3 chu kỳ hóa trị, sau chu kỳ thứ 3 có 7 người bệnh (7,2%) xuất hiện độc tính cấp độ III, IV không hồi phúc vì vậy buộc phải dừng phác đồ hóa xạ trị đồng thời mà chỉ xạ trị đơn thuần.

Theo các nghiên cứu của FNCA trong quá trình hóa xạ trị đồng thời người bệnh tham gia đủ từ 4 tuần hóa xạ trị trở lên đều được chấp nhận đưa vào đánh giá hiệu quả của phác đồ nên trong nghiên cứu này chúng tôi cũng chấp nhận đưa những người bệnh tham gia đủ từ 4 tuần hóa xạ trị trở lên vào đánh giá hiệu quả, độc tính của phác đồ, vì vậy chỉ có 05 (5,2%) người bệnh tham gia dưới 4 tuần hóa xạ trị mới được coi là không hoàn thành phác đồ.

Những người bệnh này sẽ chuyển sang xạ trị đơn thuần.

3.2.3. Gián đoạn điều trị

Bảng 3.8. Gián đoạn hóa trị trước

Gián đoạn điều trị		**Số NB**	**Tỷ lệ %**
Gián đoạn	Không	87	96,7
	Có	3	3,3
	Tổng	90	100
Lý do gián đoạn	Biến chứng cấp	2	2,1
	Lý do khác	1	1.0
Thời gian trung bình gián đoạn (tuần)		3 ± 0	

Nhận xét:

Trong giai đoạn hóa trị trước có 3 người bệnh gián đoạn điều trị (3,3%). Hai người bệnh gián đoạn 2 tuần do độc tính sau đó hồi phục (2,1%), một người bệnh gián đoạn 5 tuần do đến muộn (1,0%) vì vậy trung bình gián đoạn điều trị của giai đoạn này là 3 tuần.

Bảng 3.9. Gián đoạn hóa xạ trị đồng thời

Gián đoạn điều trị		Số BN	Tỷ lệ %
Gián đoạn	Không	51	60,0
	Có	34	40,0
	Tổng	85	100
Lý do gián đoạn	Biến chứng cấp	18	21,2
	Lý do khác	16	18,8
	Tổng	34	40,0
Thời gian gián đoạn trung bình (tuần)		1,1 ± 1,8	

Nhận xét:

Ở giai đoạn hóa xạ trị đồng thời có 40% người bệnh có gián đoạn điều trị. Do biến chứng cấp là 21,2%, do nguyên nhân khác là 18,8%. Thời gian gián đoạn trung bình là 1,1 ± 1,8 tuần.

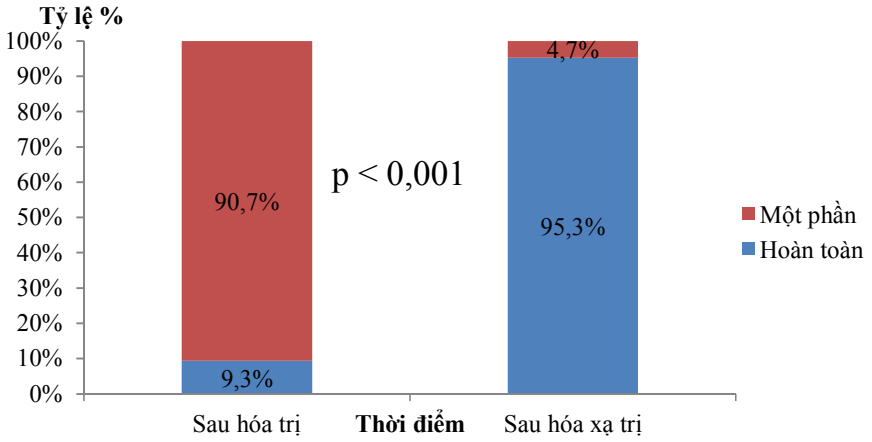
3.2.4. Đáp ứng sau điều trị

Bảng 3.10. Chỉ số toàn trạng

STT	Thời điểm	Chỉ số toàn trạng				p
		PS0	PS1	PS2	PS3	
		NB (%)	NB (%)	NB (%)	NB (%)	
1	Trước điều trị	62 (63,9)	34 (35,1)	1 (1,0)	0	p1,2= 0,842 p1,3= 0,020 p1,4< 0,001 p2,3 = 0,009 p2,4<0,001 p3,4 <0,001
2	Sau hóa trị	53 (54,6)	35 (36,1)	9(9,3)	0	
3	Sau hóa xạ trị	40 (44,4)	45 (50,0)	1(1,1)	4(4,4)	
4	Sau điều trị 3 tháng	77 (90,6)	8 (9,4)	0	0	

Nhận xét:

Trước điều trị, có 63,5% người bệnh có chỉ số toàn trạng PS0; 35,3% người bệnh PS1 và 1,2% người bệnh PS2. Sau điều trị 3 tháng, có 90,6% người bệnh PS0 và 9,4% người bệnh PS1. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số toàn trạng của người bệnh ở các thời điểm nghiên cứu ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.5. Đáp ứng cơ năng

Nhận xét:

Tại thời điểm sau hóa trị trước, đa số người bệnh đáp ứng cơ năng một phần (90,7%), chỉ có 9,3% người bệnh đáp ứng cơ năng hoàn toàn. Sau hóa xạ trị đồng thời, tỷ lệ đáp ứng cơ năng hoàn toàn tăng lên 95,3% và đáp ứng cơ năng một phần còn 4,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ đáp ứng cơ năng tại thời điểm sau hóa trị với thời điểm sau hóa xạ trị p < 0,001 (p < 0,05).

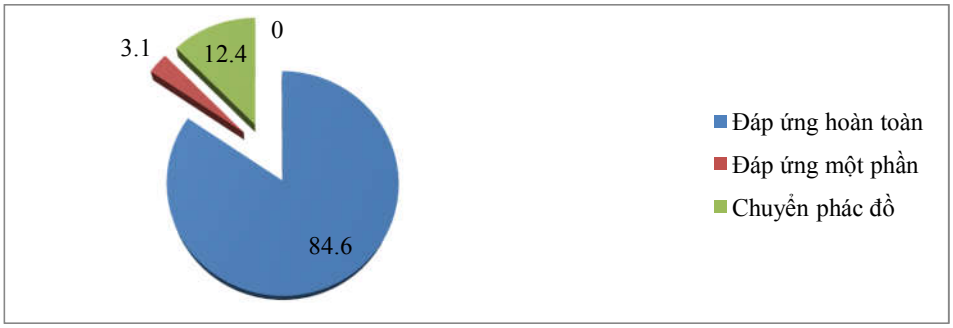
Bảng 3.11. Đáp ứng thực thể

Đáp ứng thực thể		**Sau hóa trị (n=97)**	**Sau hóa xạ trị(n=85)**	**p**
		Số NB (%)	Số NB (%)	
Đáp ứng tại hạch	Hoàn toàn	9 (9,3)	76 (78,4)	p < 0,001
	Một phần	86 (88,7)	9 (9,3)	
	Không đáp ứng	1 (1)	0	
	Tiến triển	1 (1)	0	
Đáp ứng tại u	Hoàn toàn	14 (14,4)	84 (86,6)	p < 0,001
	Một phần	83 (85,6)	1 (1)	
Đổi phác đồ			12(12,4)	
Tổng		97(100)	97(100)	

Nhận xét:

Tại thời điểm sau hóa trị trước, đa số người bệnh đáp ứng thực thể một phần: tại hạch (88,7%), tại u (85,6%).

Đến thời điểm sau hóa xạ trị đồng thời, đa số người bệnh đáp ứng thực thể hoàn toàn: tại u (86,6%), tại hạch (78,4%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ đáp ứng thực thể tại thời điểm sau hóa trị với thời điểm sau hóa xạ trị ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.6. Đáp ứng chung sau điều trị 3 tháng

Nhận xét:

Sau điều trị, đa số các người bệnh đáp ứng hoàn toàn (84,6%), chỉ có 3,1% người bệnh đáp ứng một phần, 12 người bệnh chuyển phác đồ khác chiếm 12,4% (n = 97).

Bảng 3.12. Đáp ứng chung sau kết thúc điều trị 3 tháng theo kích thước khối u (T)

Đáp ứng		Một phần	Một phần
		NB (%)	NB (%)
T	T1	11(91,7)	1(8,3)
	T2	55 (100)	0
	T3	7(100)	0
	T4	9 (81,8)	2 (18,2)
Tổng		82 (96,5)	3(3,5)

Nhận xét:

Sau kết thúc điều trị 3 tháng đáp ứng hoàn toàn tại u có tỷ lệ cao nhất là ở giai đoạn T2, T3, (100%), T4 đáp ứng hoàn toàn chỉ có 81,8%.

Bảng 3.13. Đáp ứng sau điều trị 3 tháng theo giai đoạn hạch (N)

Đáp ứng		Hoàn toàn	Một phần
		NB (%)	NB (%)
N	N2	25 (92,6)	2 (7,4)
	N3	57(98,3)	1(1,7)
Tổng		82(96,5)	3(3,5)

Nhận xét:

Người bệnh có hạch N3 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (98,3%) cao hơn người bệnh có hạch N2 (92,6%).

3.2.5. Thời gian sống thêm

Trong số 97 người bệnh tham gia nghiên cứu có 85 người bệnh hoàn thành điều trị đầy đủ 3 chu kỳ hóa trị trước, và ít nhất 4 tuần hóa xạ trị, xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch. Mười hai người bệnh còn lại buộc phải dừng hẳn phác đồ đổi sang phác đồ xạ trị đơn thuần do độc tính cấp độ III, IV hoặc PS 3 không hồi phục.

Bảng 3.14. Tình trạng người bệnh ở thời điểm kết thúc nghiên cứu

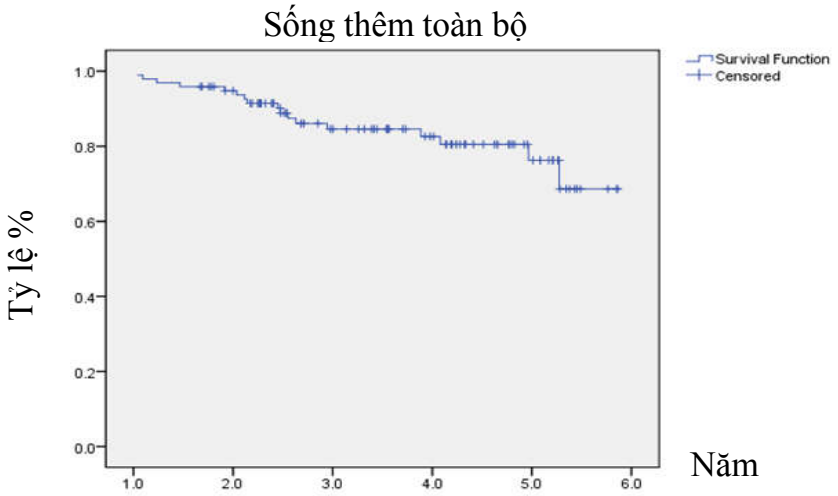
Tình trạng người bệnh		**Số NB (n)**	**Tỷ lệ (%)**
Tình trạng sống thêm (n = 97)	Còn sống	80	82,5
	Đã chết	17	17,5

Nhận xét:

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 80 người bệnh còn sống chiếm

82,5% và 17 người bệnh đã chết chiếm 17,5%.

3.2.5.1. Sống thêm toàn bộ.



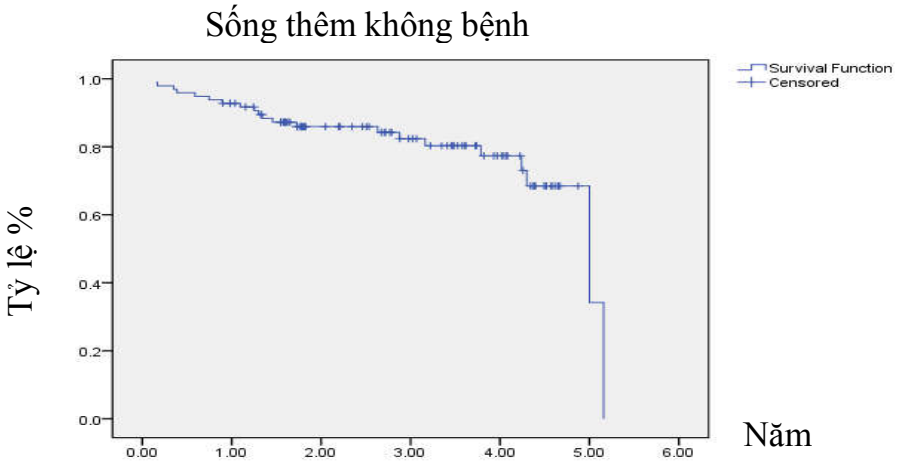
Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ.

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 84,6%

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 76,3% (n = 97)

3.2.5.2. Sống thêm không bệnh.



Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ sống thêm không bệnh

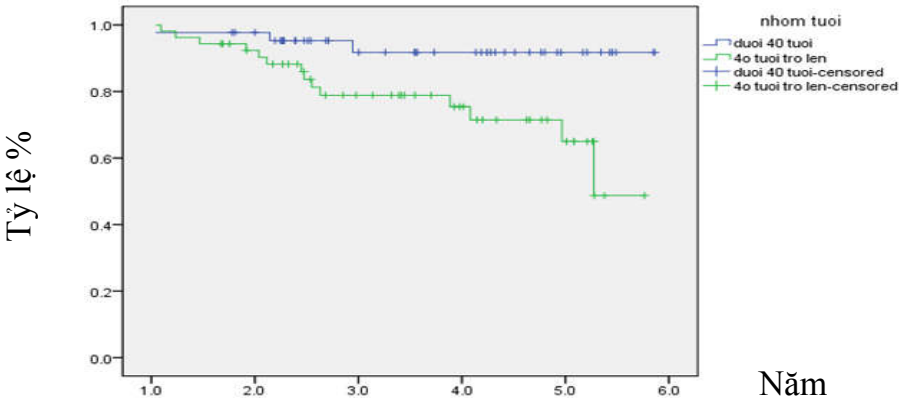
Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 82,4%

Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm đạt 68,5% (n=97)

3.2.5.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

Sống thêm toàn bộ

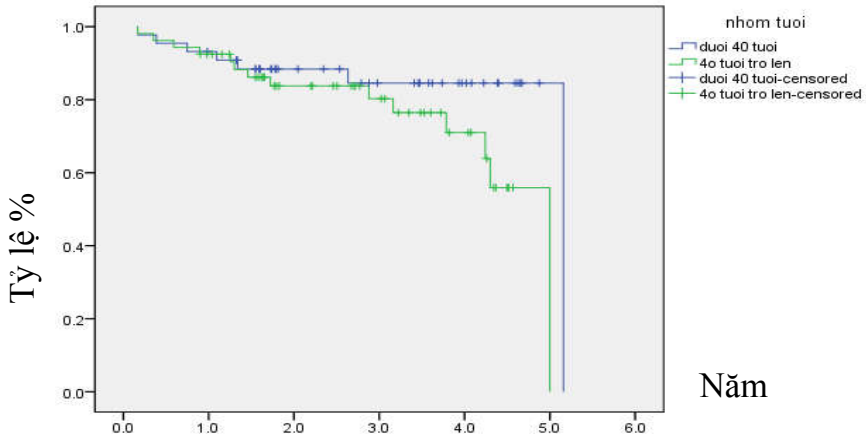


Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm người bệnh dưới 40 tuổi luôn cao hơn nhóm người bệnh từ 40 tuổi trở lên. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ và nhóm tuổi p = 0.015 (p < 0,05),

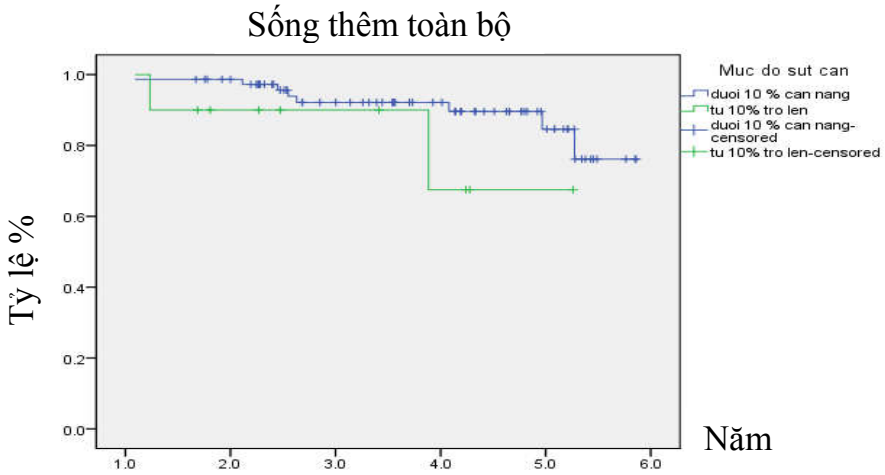
Sống thêm không bệnh



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi

Nhận xét:

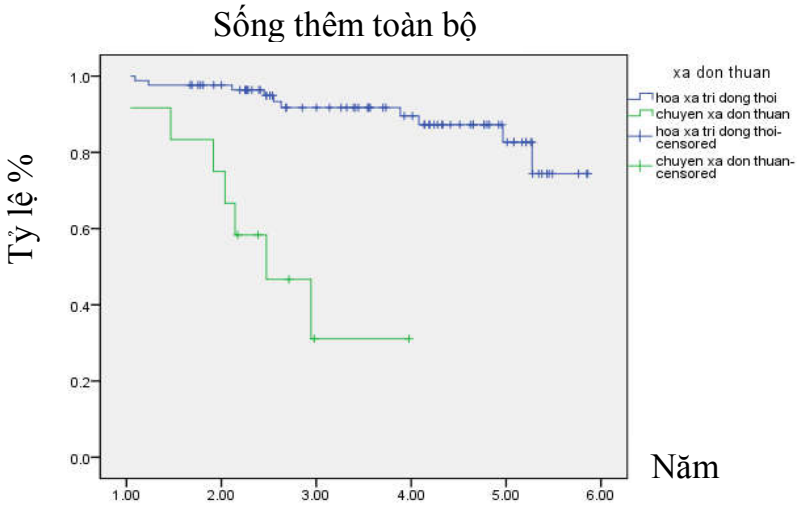
Tỷ lệ sống thêm không bệnh ở nhóm dưới 40 tuổi luôn cao hơn nhóm từ 40 tuổi trở lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p = 0,019 (p < 0,05).



Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo mức độ sút cân

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm sút dưới 10% cân nặng luôn cao hơn nhóm sút từ 10% cân nặng trở lên trong quá trình điều trị. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê p = 0,166 (p > 0,05).

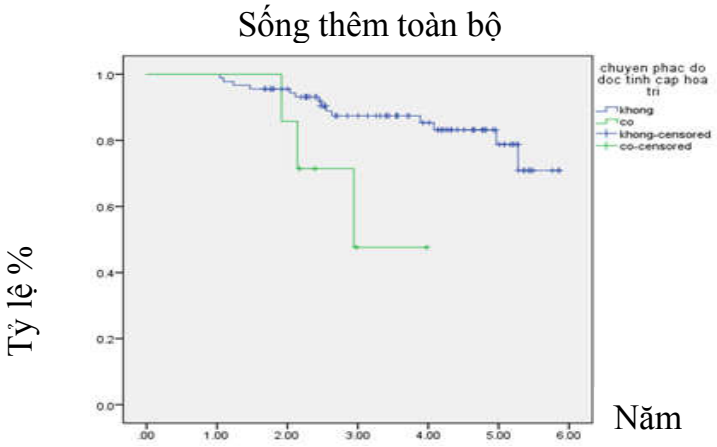


Biểu đồ 3.12. Sống thêm toàn bộ theo mức độ hoàn thành phác đồ

Nhận xét:

Người bệnh hoàn thành hóa trị trước và ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời có

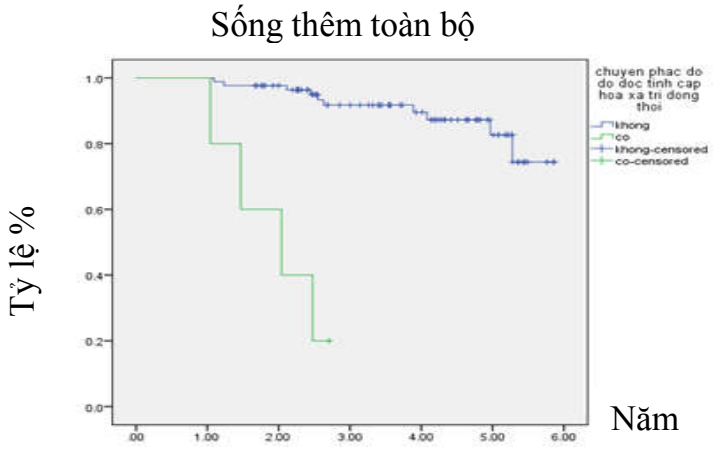
thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn những người bệnh phải chuyển sang xạ trị đơn thuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,0001.



Biểu đồ 3.13. So sánh sống thêm toàn bộ giữa người bệnh chuyển phác đồ sau hóa trị trước và người bệnh hoàn thành phác đồ

Nhận xét:

Người bệnh hoàn thành hóa trị trước và ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn những người bệnh phải chuyển sang xạ trị đơn thuần sau 3 chu kỳ hóa trị trước. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,015).



Biểu đồ 3.14. So sánh sống thêm toàn bộ giữa người bệnh chuyển phác đồ trong quá trình hóa xạ trị đồng thời và người bệnh hoàn thành phác đồ

Nhận xét:

Người bệnh hoàn thành hóa trị trước và ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn những người bệnh phải chuyển sang xạ trị đơn thuần trong quá trình hóa xạ trị đồng thời. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

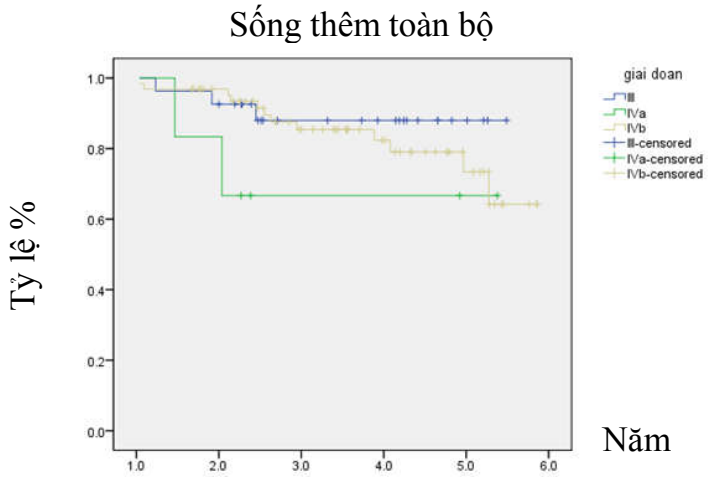
Bảng 3.15. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo T, N

GĐ bệnh		Sống thêm toàn bộ **3 năm (n=61)**		Sống thêm toàn bộ **5 năm (n=29)**	
		Còn sống	Chết	Còn sống	Chết
T	T1	9 (81,8%)	2 (18,2%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)
	T2	35 (94,6%)	2 (5,4%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)
	T3	4 (100%)	0	2 (100%)	0
	T4	7 (77,8%)	2 (22,2%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)
N	N2	16 (94,1%)	1 (5,9%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)
	N3	39 (88,6%)	5 (11,4%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)

Nhận xét:

Tại thời điểm 3 năm, theo GĐ T, tỷ lệ người bệnh còn sống ở nhóm T3 cao nhất (100%) sau đó là nhóm T2 (94,6%), nhóm T1 (81,8%) và thấp nhất ở nhóm T4 (77,8%). Theo GĐ N, tỷ lệ người bệnh còn sống ở nhóm N2 đạt 94,1% cao hơn ở nhóm N3 (88,6%). Theo GĐ bệnh, tỷ lệ người bệnh còn sống ở nhóm GĐ IVa cao nhất (100%) sau đó đến nhóm GĐ III (93,8%), thấp nhất ở nhóm GĐ IVb đạt 88,4%.

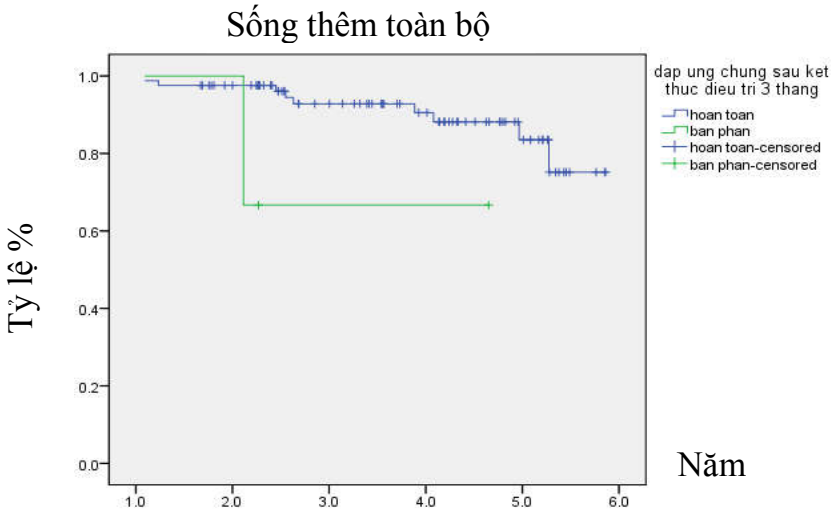
Tại thời điểm 5 năm, theo GĐ T, tỷ lệ người bệnh còn sống ở nhóm T3 cao nhất (100%) sau đó là nhóm T2 (64,3%), nhóm T4 (57,1%) và thấp nhất ở nhóm T1 (50,0%). Theo GĐ N, tỷ lệ người bệnh còn sống ở nhóm N2 đạt 71,4% cao hơn ở nhóm N3 (59,1%).



Biểu đồ 3.15. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo GĐ

Nhận xét :

GĐ III có sống thêm toàn bộ tốt nhất. GĐ IVb có sống thêm toàn bộ thấp nhất, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê p = 0,366 (p > 0,05).



Biểu đồ 3.16. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo đáp ứng chung

sau điều trị 3 tháng.

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm đáp ứng hoàn toàn luôn cao hơn nhóm đáp ứng một phần. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ và đáp ứng chung sau điều trị 3 tháng p = 0,029 (p < 0,05).

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của giai đoạn bệnh đến sống thêm toàn bộ qua phân tích đơn biếnbằng test Log Rank

Yếu tố ảnh hưởng		p1 (3 năm)	p2 (5 năm)
T	T1	0,293	0,685
	T2		
	T3		
	T4		
N	N2	0,530	0,528
	N3		
GĐ	III	0,750	0,946
	IVa		
	IVb		

Nhận xét:

Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm với GĐ bệnh (p > 0,05).

Bảng 3.17. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo chỉ số PS

PS		Sống thêm toàn bộ 3 năm (n=61)		Sống thêm toàn bộ 5 năm (n=29)	
		Còn sống	Chết	Còn sống	Chết
PS trước	PS0	35(94,6%)	2(5,2%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)
	PS1	20(87,0%)	3(13,0%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)
	PS2	0	1(100%)	0	0

PS sau hóa trị	PS0	36(94,7%)	2(5,3%)	11 (64,7%)	6 (35,3%)
	PS1	19(82,6%)	4(17,4%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
PS sau hóa xạ trị	PS0	28(90,3%)	3(9,7%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)
	PS1	27(90,0%)	3(10,0%)	10 (71,4%)	4 (28,6%)
PS sau 3 tháng	PS0	51 (91,1%)	5 (8,9%)	17 (63,0%)	10 (37,0%)
	PS1	4 (80,0%)	1 (20,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)

Nhận xét:

Tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ còn sống ở nhóm PS0 luôn cao hơn ở nhóm PS1 tính theo cả chỉ số toàn trạng trước điều trị, chỉ số toàn trạng sau hóa trị, sau hóa xạ trị và sau 3 tháng.

Tại thời điểm 5 năm, tỷ lệ còn sống ở nhóm PS0 cao hơn ở nhóm PS1 tính theo cả chỉ số toàn trạng trước điều trị, chỉ số toàn trạng sau hóa trị và sau 3 tháng kết thúc hóa xạ trị. Còn theo chỉ số toàn trạng sau hóa xạ trị thì tỷ lệ còn sống ở nhóm PS0 thấp hơn nhóm PS1.

Bảng 3.18. Ảnh hưởng của chỉ số PS đến sống thêm toàn bộ qua phân tích đơn biến bằng test Log Rank

Yếu tố ảnh hưởng		**p1 (3 năm)**	**p2 (5 năm)**
PS trước	PS0	**0,012**	0,330
	PS1		
	PS2		
PS sau hóa trị	PS0	0,133	0,679
	PS1		
PS sau hóa xạ trị	PS0	0,972	0,433
	PS1		
PS sau 3 tháng	PS0	0,385	0,516

	PS1		

Nhận xét:

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm và chỉ số toàn trạng trước điều trị $p = 0,012$ ($p < 0,05$).

Bảng 3.19. Ảnh hưởng của đáp ứng điều trị với sống thêm toàn bộ qua phân tích đơn biến bằng test Log Rank

Yếu tố ảnh hưởng		p1 (3 năm)	p2 (5 năm)
Đáp ứng cơ năng sau hóa trị	Hoàn toàn	0,329	0,485
	Một phần		
Đáp ứng tại hạch sau hóa trị	Hoàn toàn	**< 0,001**	**< 0,001**
	Một phần		
	Không đáp ứng		
	Tiến triển		
Đáp ứng tại u sau hóa trị	Hoàn toàn	0,880	**0,024**
	Một phần		
Đáp ứng cơ năng sau hóa xạ trị	Hoàn toàn	0,111	0,226
	Một phần		
Đáp ứng tại hạch sau hóa xạ trị	Hoàn toàn	0,520	0,926
	Một phần		
Đáp ứng tại u sau hóa xạ trị	Hoàn toàn	-	-
	Một phần		
Đáp ứng chung	Hoàn toàn	**0,018**	**< 0,001**
	Một phần		

Nhận xét:

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đáp ứng tại hạch sau hóa trị và đáp ứng chung sau điều trị. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm với đáp ứng tại hạch, tại u sau hóa trị và đáp ứng chung sau điều trị.

Bảng 3.20. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 3 năm qua phân tích hồi quy đa biến Cox

Yếu tố ảnh hưởng		Hazar ratio	P	95%CI
Nhóm tuổi	< 40 tuổi	3,77	0,336	0,25 – 56,39
	≥ 40 tuổi			
Chỉ số toàn trạng trước điều trị	PS0	2,23	0,376	0,38 – 13,16
	PS1			
	PS2			
Đáp ứng chung sau điều trị	Hoàn toàn	14,05	**0,034**	1,22 – 162,27
	Một phần			

Nhận xét:

Kết quả phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy đáp ứng chung sau đợt điều trị là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê đối với sống thêm 3 năm của người bệnh sau điều trị ($p < 0,05$).

Bảng 3.21. Một số yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm 5 năm qua phân tích hồi quy đa biến Cox

Yếu tố ảnh hưởng		Hazar ratio	P	95%CI
Nhóm tuổi	< 40 tuổi	1,61	0,515	0,38-6,74
	≥ 40 tuổi			
Đáp ứng tại u sau hóa trị	Hoàn toàn	0,38	0,251	0,07-2,00
	Một phần			
Đáp ứng tại hạch sau hóa trị	Hoàn toàn	0,29	0,061	0,07-1,06
	Một phần			
	Không đáp ứng			
	Tiến triển			
Đáp ứng chung	Hoàn toàn	119,43	**0,007**	3,69-3867,89
	Một phần			

Nhận xét:

Kết quả phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy đáp ứng chung sau điều trị là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê đối với sống thêm 5 năm của người bệnh sau điều trị ($p < 0,05$).

3.2.6. Tái phát và di căn.

Bảng 3.22. Tái phát và di căn

Tình trạng người bệnh		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tái phát	Không	85	87,6
	Có	12	12,4
	Tổng	97	100.0
Vị trí tái phát (n = 11)	Tại u	2	16,7
	Tại hạch	9	75,0
	Cả u và hạch	1	8,3
	Tổng	12	100
Thời gian phát hiện tái phát (tháng)	Mean ± SD	29,7 ± 21,8	
	Min – Max	4,9 – 63	
Di căn	Không	81	83,5
	Có	16	16,5
	Tổng	97	100.0
Vị trí di căn (n=10)	Xương	2	12,5
	Phổi	7	43,8
	Gan	1	6,2
	Nhiều vị trí	4	25,0
	Vị trí khác	2	12,5
	Tổng	14	100
Thời gian phát hiện di căn (tháng)	Mean ± SD	25,8 ± 18,5	
	Min – Max	6,13 – 65	

Nhận xét:

Tỷ lệ tái phát 12,4%, Di căn là 16,5 %. Trong số tái phát, vị trí tái phát phổ biến là tại hạch (75,0%), trong số di căn vị trí di căn phổ biến là phổi (43,8%). Thời gian trung bình phát hiện tái phát là 29,7 ± 21,8 tháng; thời gian trung bình phát hiện di căn là 25,8 ± 18,5 tháng.

3.3. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ

3.3.1.Độc tính cấp

Bảng 3.23. Độc tính cấp của hóa chất tới hệ tạo huyết

Độc tính	Bình thường	Độ 1,2	Độ 3	Độ 4
	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)
Giảm hồng cầu				
GĐ hóa trị (n=97)	78 (80,4)	19(19,6)	0	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	28 (31,1)	62 (68,9)	0	0
Giảm bạch cầu				
GĐ hóa trị (n=97)	71 (73,2)	25 (25,7)	1(1,0)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	25 (27,8)	64 (71,1)	1(1,0)	0
Giảm BC hạt				
GĐ hóa trị (n=97)	49 (50,5)	38 (39,2)	8 (8,2)	2 (2,1)
GĐ hóa xạ trị (n=90)	41 (45,6)	47 (52,2)	2 (2,2)	0
Giảm Hgb				
GĐ hóa trị (n=97)	53 (54,6)	42 (43,3)	2 (2,1)	0
GĐ hóa xạ trị (n=90)	15 (16,7)	74 (82,2)	1(1,1)	0
Giảm tiểu cầu				
GĐ hóa trị (n=97)	92 (94,8)	4 (4,1)	0	1(1,0)
GĐ hóa xạ trị (n=90)	78 (86,7)	10(11,1)	1 (1,1)	1 (1,1)

Nhận xét:

GĐ hóa trị trước: độc tính giảm hồng cầu chủ yếu độ I, II là 19,6%, không có giảm độ III, IV. Giảm Hgb chủ yếu là độ I, II (43,3%), giảm độ III 2,1%, không có độ IV.Giảm bạch cầu độ I, II là 25,7 %, độ III là 1% không có độ IV.Giảm bạch cầu hạt độ 1, II (39,2%), độ III (8.2%), độ IV (2,1%). Người bệnh giảm tiểu cầu độ I là 4,1%, độ IV là 1,0%. Không có độ II, III. Ở GĐ hóa xạ trị trị đồng thời: có 68,9% người bệnh giảm hồng cầu độ I, II, không có độ III, IV. Có

82,2% người bệnh giảm HgB độ I,II. độ III 1,1, Không có IV. Giảm bạch cầu độ I, II là 71,1%, độ III là 1,1%. Không có độ IV. Giảm bạch cầu hạt độ I, II là 52,2%, độ III là 2,2%. Không có độ IV. Người bệnh giảm tiểu cầu độ I, II là 11,1%, độ III là 1,1%, độ IV là 1,1%.

Bảng 3.24. Độc tính cấp ngoài hệ tạo huyết

Độc tính	**Bình thường**	**Độ 1**	**Độ 2, 3,4**
	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)
Tăng ure			
GĐ hóa trị (n = 97)	83 (85.6)	14 (14.4)	0
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	76 (84,4)	14 (15,6)	0
Tăng creatinin			
GĐ hóa trị (n = 97)	90 (92.8)	7 (7.2)	0
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	69 (76,7)	21 (23,3)	0
Tăng AST			
GĐ hóa trị (n = 97)	96(99.0)	1 (1,0)	0
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	90 (100)	0	0
Tăng ALT			
GĐ hóa trị (n = 97)	95 (97.9)	2 (2,1)	0
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	89 (98,9)	1 (1,1)	0

Nhận xét:

Người bệnh chỉ gặp phải các độc tính trên gan thận ở mức độ I. Có 14,4% tăng ure sau hóa trị và sau hóa xạ trị đồng thời là 15,6%. Có 7,2% tăng creatinin sau hóa trị và 23,3% người bệnh tăng creatinin sau hóa xạ trị đồng thời. Có 1% người bệnh tăng AST sau hóa trị. Có 2,1% người bệnhtăng ALT sau hóa trị và 1,1% người bệnh tăng ALT sau hóa xạ trị đồng thời.

Bảng 3.25. Độc tính cấp khác

Biến chứng	Bình thường	Độ 1,2	Độ 3	Độ 4
	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)	Số ca (%)
Buồn nôn				
GĐ hóa trị (n = 97)	35 (36.1)	52 (53,6)	6(6.2)	4(4,1)
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	43 (47,8)	42(46,7)	5(5,2)	0
Nôn				
GĐ hóa trị (n = 97)	53 (54.6)	33 (34,0)	9 (9.3)	2(2.1)
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	56 (62,2)	29 (32,2)	3(3,3)	2(2,2)
Viêm miệng				
GĐ hóa trị (n = 97)	78 (80.4)	19(19,6)	0	0
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	5 (5,6)	83(92,2)	2 (2,2)	0
Ỉa chảy				
GĐ hóa trị (n = 97)	71 (73.2)	19 (19,6)	7(7.2)	0
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	90 (100)	0	0	0
Rụng tóc				
GĐ hóa trị (n = 97)	0	95(97.9)	2(2.1)	0
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	0	48(53,3)	42 (46,7)	0
Da				
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	0	90 (100)	0	0
Niêm mạc				
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	0	87 (96,7)	3 (3,3)	0
Tuyến nước bọt				
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	0	88 (97,8)	2 (2,2)	0
Họng thực quản				
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	27 (30,0)	73 (70,0)	0	0
Thanh quản				
GĐ hóa xạ trị (n = 90)	5(5,6)	85 (94,3)	0	0

Nhận xét:

GĐ hóa trị trước: buồn nôn chủ yếu là độ I, độ II, độ III là 6,2%, độ IV là 4,1%. Nôn cũng chủ yếu là độ I, độ II, độ III là 9,3%, độ IV là 2,1%. Viêm miệng độ I, II là 19,6%, không có độ III, IV. Ỉa chảy độ I, II là 19,6%, độ III là 7,2%, không có độ IV. Rụng tóc độ I, II là 97,9%, độ III là 2,1%, không có độ IV. Ở GĐ hóa xạ trị trị đồng thời: buồn nôn độ I, II là 46,7%, độ III là 5,2% không có độ IV. Nôn độ I, II là 32,2%, độ III là 3,3%, độ IV là 2,2%

. Viêm miệng độ I, II là 92,2%, độ là III 2,2%, không có độ IV. Không có tiêu chảy từ độ I đến IV. Rụng tóc độ I, II là 53,3%, độ III 46,7%, không có độ IV. Độc tính lên da 100% là độ I, II không có độ III, IV. Độc tính lên niêm mạc độ I, II là 96,7%, độ III là 3,3%, không có độ IV. Độc tính lên tuyến nước bọt độ I, II (96,7%), độ III (3,3%), không có độ IV. Độc tính lên họng thực quản độ I, II (70,0%), không có độ III, IV. Độc tính lên thanh quản độ I, II là 94,3%, không có độ III, IV.

3.3.2. Một số biến chứng muộn.

Bảng 3.26. Biến chứng muộn

Biến chứng	Bình thường	Độ 1,2	Độ 3	Độ 4	P
	Số NB (%)	Số NB (%)	Số NB (%)	Số NB (%)	
Da					
Sau 6 th (n=85)	31 (36,5)	54 (63,5)	0	0	p1,2<0,001
Sau 12 th (n=83)	0	83 (100)	0	0	
Tổ chức dưới da					
Sau 6 th (n=85)	46 (54,1)	39 (45,9)	0	0	p1,2<0,001
Sau 12 th (n=83)	0	83 (100)	0	0	
Niêm mạc					
Sau 6 th (n=85)	51 (60,0)	34 (40,0)	0	0	p1,2=0,016
Sau 12 th (n=83)	67 (80,7)	16 (19,3)	0	0	
Tuyến nước bọt					
Sau 6 th (n=85)	13 (15,3)	72 (84,7)	0	0	p1,2<0,001
Sau 12 th (n=83)	0	69 (73,1)	14 (16,9)	0	
Thực quản					
Sau 6 th (n=85)	54 (63,5)	31 (36,5)	0	0	p1,2=0,516
Sau 12 th (n=83)	56 (67,5)	27 (32,5)	0	0	

Nhận xét:

Về biến chứng da, không có độ III, IV. Khi khám lại sau 6 tháng, đa số người bệnh gặp biến chứng da độ I, II (63,5%) và 36,5% người bệnh không gặp biến chứng da. Khi khám lại sau 12 tháng có 100% người bệnh gặp biến chứng da độ I, II. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng về da tại các thời điểm ($p < 0,05$). Biến chứng tổ chức dưới da, không có biến chứng độ III, IV. Khi khám lại sau 6 tháng, có 54,1% người bệnh bình thường và 45,9% người bệnh gặp biến chứng độ 1, 2. Khi khám lại sau 12 tháng, 100% người bệnh gặp biến chứng độ 1, 2. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm ($p < 0,05$). Biến chứng niêm mạc, không có biến chứng độ III, IV. Khi khám lại sau 6 tháng tỷ lệ viêm niêm mạc độ I, II là 40% , sau 12 tháng viêm niêm mạc độ I, II chỉ còn 19,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm ($p < 0,05$). Biến chứng tuyến nước bọt chủ yếu là độ I, II. Độ III xuất hiện sau 12 tháng (16,9%), không có biến chứng độ IV. Thời điểm sau 6 tháng độ I, II (84,7%) và sau 12 tháng là (73,1%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm sau 6 tháng và sau 12 tháng. Về biến chứng thực quản, có dưới 36,5% người bệnh gặp biến chứng độ I, không có người bệnh nào gặp biến chứng độ II, III, IV. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tỷ lệ biến chứng tại các thời điểm sau 6 tháng và sau 12 tháng**.**

Chương 4
BÀN LUẬN

UTVMH loại có mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa đáp ứng tốt với cả hóa trị và xạ trị. Tại Việt Nam, typ này chiếm đến 90% trong các loại UTVMH [93]. Do đó, hiện nay hóa xạ trị đồng thời cho UTVMH GĐ tiến xa tại chỗ, tại vùng được xem là điều trị tiêu chuẩn. Tuy nhiên, bên cạnh việc cải thiện kết quả điều trị, hóa xạ trị đồng thời cũng gây ra nhiều độc tính cấp, có thể chiếm từ 15 - 25%. Mức độ gia tăng độc tính thay đổi theo cách phối hợp hóa xạ trị đồng thời với hóa trị xen kẽ hay liên tục mỗi tuần, đơn hóa chất hay đa hóa chất, liều thấp hay liều cao. Việt nam là một nước đang phát triển, do hạn chế về thể chất cũng như khó khăn trong theo dõi, chăm sóc và xử trí các độc tính liên quan điều trị thì việc tìm ra một phác đồ hóa xạ trị vừa có hiệu quả trong kiểm soát bệnh vừa có thể kiểm soát an toàn các độc tính là rất cần thiết. Gần đây, theo các báo cáo TNLS của FNCA, người bệnh UTVMH GĐ IIIB - IVB được điều trị theo phác đồ hóa chất bổ trợ trước với cisplatin (80mg/m^2 da) và 5FU (1000mg/m^2 da), sau đó hóa xạ trị hàng tuần với liều thấp cisplatin (30mg/m^2 da). Thử nghiệm phase II đã đem lại hiệu quả khá cao về tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và tại vùng cho người bệnh, tỷ lệ đáp ứng khá cao với điều trị và hạn chế các độc tính mà hóa chất và xạ trị gây ra [20]. Từ kết quả đáng khích lệ của những nghiên cứu trên chúng tôi đã mạnh dạn lần đầu tiên áp dụng phác đồ này của FNCA tại bệnh viên K trung ương từ năm 2011 đồng thời thực hiện nghiên cứu này với mục đích tìm ra được một phác đồ phù hợp nhất cho người bệnh UTVMH có mô bệnh học là typ III, GĐ di căn hạch N2,3 M0 tại Việt Nam.

Trong nghiên của chúng tôi, có 97 người bệnh UTVMH có mô bệnh học là typ III GĐ III-IVb (N2,3 M0) được điều trị bằng phác đồ hóa xạ trị với 3 chu kỳ cisplatin (80mg/m2 da) và 5FU (1000mg/m2 da) cho trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp 30mg/m2 da/tuần x 6 tuần. Tất cả

các người bệnh này đều thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu đề ra. Với cỡ mẫu tính toán cần phải có là 88 người bệnh, thì số 97 người bệnh như trên đáp ứng yêu cầu để có thể phân tích đánh giá nghiên cứu một cách khoa học.

4.1. ĐẶC ĐIỂM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.

Khi khảo sát 97 người bệnh UTVMH trong nghiên cứu chúng tôi thấy nổi bật một số đặc điểm sau:

4.1.1. Dịch tễ

Tuổi và giới

Tuổi mắc ung thư vòm gặp ở mọi lứa tuổi, trong nghiên cứu này độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 40,9 ± 13,8 tuổi. Tuổi thấp nhất là 13 tuổi và cao nhất là 65 tuổi. Kết quả này tương đồng với nhiều kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước:

Phạm Thụy Liên tỷ lệ mắc cao nhất ở độ tuổi 40 - 49 [94]. Tương tự nghiên cứu của Nguyễn Chấn Hùng & CS (1980) [95]. Theo Vũ Văn Vũ tuổi trung bình của UTVMH là 45 [49]. Nghiên cứu của Phạm Chí Kiên (1993 – 1997) cũng cho thấy tuổi trung bình của UTVMH là 49 [96]. Trần Hữu Tước tỷ lệ mắc cao nhất ở độ tuổi 41-50 [97]. Nguyễn Hữu Thợi bệnh hay gặp ở độ tuổi 30 - 60 [98]. Bùi Vinh Quang (2012) tỷ lệ mắc bệnh cao nhất từ 40 đến 59 (66,2%) [22]. Tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) cho trung vị tuổi mắc bệnh nằm ở 40 - 50 tuổi [88]. Nghiên cứu của Nguyễn Bích Thảo & CS tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2014 phần lớn người bệnh ung thư vòm chủ yếu từ 41 tuổi trở lên chiếm 89,5% trong đó tuổi từ 41 - 60 tuổi chiếm 68,4% Tuổi thấp nhất là 20 tuổi, cao nhất là 83 tuổi và trung bình là 53,3 tuổi [99].

Nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Chua & CS cũng cho thấy tuổi thường gặp của UTVMH dao động trong khoảng 40 - 49 tuổi [12].

Về giới trong 97 người bệnh UTVMH tham gia vào nghiên cứu có 72 người bệnh là nam chiếm 74,2% và 25 là nữ chiếm 24,8% tỷ lệ nam/nữ là xấp xỉ 2,9/1. Tỷ lệ này không khác biệt nhiều so với những NC trước đây của các tác giả Việt Nam như:

Ngô Thanh Tùng tỷ lệ nam/nữ là 2,7/1 [100], Phạm Chí Kiên tỷ lệ nam/nữ là 2,2/1 [101], Trần Quang Thuận tỷ lệ nam/nữ là 3/1 [102]. Đặng Huy Quốc Thịnh tỷ lệ này là 2,2/1 [88], Nguyễn Bích Thảo & CS Tỷ lệ nam/nữ = 2,8/1 [99].

Theo Parkin & CS tỷ lệ này là 2-3/1, Ang & CS tỷ lệ này là 3,1/1 [103], Chua & CS tỷ lệ này là 2,4/1 [12].

Có thể giải thích điều này do thói quen sinh hoạt của nam giới hay hút thuốc, uống rượu nhiều, lao động trong môi trường độc hại nặng nhọc nhiều hơn nữ giới nên tỷ lệ ung thư vòm chiếm cao hơn nữ giới.

Lý do đến khám và thời gian phát hiện bệnh

Theo y văn sờ thấy hạch cổ là triệu chứng thường gặp nhất và là lý do khiến người bệnh đi khám bệnh. Tất cả các NC đã thực hiện cũng chỉ ra rằng do vị trí vòm họng ở cao và ở sâu bị che lấp bởi nhiều cơ quan nên khó thấy, khó khám. Dấu hiệu bệnh ở GĐ sớm lại không đặc hiệu nên người bệnh UTVMH thường đến khám khi đã có các dấu hiệu lâm sàng như: xuất hiện hạch cổ, đau đầu, ù tai hay triệu chứng ngạt mũi. Trong NC của chúng tôi đa số người bệnh UTVMH có triệu chứng cơ năng đầu tiên là sờ thấy hạch cổ (80,4%). Tỷ lệ này cao hơn so với các tác giả trong nước như Trần Hữu Tuân là 60% [104], Ngô Thanh Tùng là 53,3% [100], Bùi Vinh Quang (2012) là 60,3% [22], Nguyễn Bích Thảo & CS (2014) là 66,7% [99], nhưng tương đồng với các tác giả nước ngoài như NC của Perez & CS tỷ lệ này là 60-85% [105].

Phần lớn người bệnh có thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện là từ 1 – 6 tháng (71,1%), số còn lại là trên 6 tháng (28,9%). Trung bình là 6 ± 6,3. Sớm nhất là 1 tháng muộn nhất là 36 tháng.

So với các tác giả khác như Ngô Thanh Tùng tỷ lệ phát hiện bệnh trong 3 đến 6 tháng là 31,1% từ 7 đến 12 tháng là 32,2% [100], Trần Hữu Huân phát hiện bệnh trước 6 tháng là 32% [104], Bùi Vinh Quang phát hiện bệnh phổ biến ở GĐ từ 3 - 6 tháng (40%), trước 3 tháng là 36% [22], Nguyễn Bích Thảo & CS phát hiện bệnh đến viện trong khoảng thời gian dưới 6 tháng là

61,4% người bệnh, khoảng thời gian từ 6 tháng đến 1 năm là 28,1% và có 10,5% người bệnh phát hiện bệnh sau 1 năm [99].

Qua kết quả trên chúng ta có thể thấy rằng ở GĐ trước người dân chưa thực sự quan tâm đến sức khỏe bản thân, sự hiểu biết về bệnh ung thư chưa tốt. Họ chưa thực sự tin tưởng vào sự phát triển, tiến bộ và những phương pháp điều trị mới cho người bệnh ung thư, nên hầu hết người bệnh đều trị thuốc nam sau bệnh nặng mới tới viện. Điều này thể hiện ở việc người bệnh chỉ đến khám và điều trị khi bệnh đã xuất hiện rất lâu và ở GĐ muộn là chủ yếu. Theo NC của chúng tôi cũng như các tác giả mới NC ở thời ký sau này thì thấy có sự tiến bộ trong việc phát hiện bệnh so với thời kỳ trước. Điều này đã chứng tỏ được vai trò của công tác tuyên truyền, phổ biến kiến thức, hiểu biết về bệnh ung thư nói chung, UTVMH nói riêng đến người dân và sự phát triển của các phương tiện chẩn đoán UTVMH.

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

Triệu chứng cơ năng

Khi tìm hiểu về tiệu chứng cơ năng của 97 người bệnh trong NC chúng tôi thấy. Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất của người bệnh là ù tai (57,7%); đau đầu (55,3%); chảy máu mũi (37,7%); ngạt mũi (34,1%); chỉ có 12,9% người bệnh gặp phải các dấu hiệu thần kinh. Những tỷ lệ về sự xuất hiện các triêu chứng cơ năng trên người bệnh trong NC của chúng tôi cũng khá phù hợp với kết quả của nhiều tác giả trong và ngoài nước như: trong NC của Bùi Vinh Quang có 69,4% người bệnh có ù tai, 59,2% người bệnh có đau đầu, 44,9% ngạt mũi, 40,8% chảy máu mũi, 18,4% người bệnh có tổn thương dây thần kinh sọ [22]. Lê Chính Đại thấy tỷ lệ người bệnh ù tai 75,59%, ngạt mũi 48,03%, chảy máu mũi là 46,7%, tổn thương dây thần kinh sọ là 27,56% [106]. Lee & CS NC trên 4768 người bệnh cho kết quả ngạt tắc mũi 73%, ù tai nghe kém 62%, đau đầu 35%, tổn thương các dây thần kinh sọ là 20% [107]. Điều này một lần nữa khẳng định các triệu chứng cơ năng như : đau đầu một bên, ù tai, ngạt tắc mũi, chảy máu hoặc khịt khạc ra màu mũi, liệt các

dây thần kinh sọ là các triệu chứng tương đối đặc hiệu trên những người bệnh UTVMH nhất là những người bệnh ở GĐ muộn.

Chỉ số toàn trạng

Cũng giống như các NC đi trước trong NC này chúng tôi sử dụng bảng đánh giá chỉ số toàn trạng của Tổ chức Y tế thế giới vì sự đơn giản và dễ sử dụng, đồng thời phù hợp với nhiều NC của các tác giả nước ngoài về UTVMH. Chúng tôi chỉ đưa vào NC các người bệnh có chỉ số toàn trạng tốt, với chỉ số toàn trạng PS từ 0 - 2. Đây là yếu tố quan trọng đảm bảo khả năng dung nạp của người bệnh đối với điều trị. Trong số 97 người bệnh ở NC của chúng tôi 63,5% có chỉ số toàn trạng PS 0; 35,3% người bệnh PS 1 và 1,2% người bệnh PS 2

Đặc điểm u

Đặc điểm u vòm trên lâm sàng được đánh giá qua soi gián tiếp bằng gương khám, nội soi ống cứng hoặc ống mềm. Trong NC của chúng tôi vị trí u của người bệnh phân bố khá đồng đều tại thành phải (28,9%); thành trái (25,8%) hai thành (24,7%); và trần vòm (17,5%); chỉ có 3,1% người bệnh có vị trú u tại thành sau. Theo NC của Bùi Vinh Quang khối u khu trú trên 2 vị trí của vòm chiếm tỷ lệ cao nhất (69,4%), chỉ có 9,2% u ở 1 vị trí [22], Nguyễn Bích Thảo & CS chủ yếu là u vòm ở 2 bên thành chiếm tới 70,2%, trong đó u vòm thành phải chiếm 38,6% và u vòm thành trái chiếm 31,6% [99].

Về hình thái của khối u vòm chúng tôi thấy đa số các khối u có tính chất sùi (84,5%); có 13,4% khối u ở thể phối hợp và chỉ có 2,1% khối u có tính chất loét. Chúng tôi không gặp thể dưới niêm là thể gây khó khăn cho chẩn đoán nhất. Kết quả này của chúng tôi cũng khá tương đồng với kết quả của những NC trước. Võ Tấn cho thể sùi là 85,8% [108], Trần Hữu Huân và Ngô Thanh Tùng tỷ lệ thể sùi ít hơn một chút lần lượt là 79,4% và 58,9% [104],[100]. Bùi Vinh Quang thể sùi chiếm tỷ lệ 85,7% [22]. Nguyễn Bích Thảo & CS thấy u hay gặp là dạng u sùi với 68,4% sau đó là u thể loét với 14% và hiếm gặp u dưới niêm [99].

Khảo sát về sự xâm lấn của khối u vòm khi khám lâm sàng chúng tôi thấy đa số các khối u của người bệnh xâm lấn toàn bộ vòm (87,6%); khối u xâm lấn của mũi sau 18,6%; 12,4% khối u xâm lấn thần kinh và chỉ có 3,1% khối u xâm lấn họng miệng. Tỷ lệ này gần tương đương với NC của Bùi Vinh Quang tỷ lệ xâm lấn cửa mũi sau là 35,7%, xâm lấn thần kinh là 18,4%, u xâm lấn họng miệng là 6,1% [22].

Đặc điểm hạch cổ di căn của UTVMH

UTVMH đặc biệt là ung thư thể không biệt hóa có tỷ lệ di căn hạch vùng rất lớn do cấu tạo giải phẫu vùng vòm họng có hệ thống bạch huyết cực kỳ phong phú, UTVMH có thể di căn hạch cổ ngay từ khi còm ở GĐ rất sớm. Có rất nhiều NC đã ghi nhận điều này. NC của Bùi Vinh Quang có 60,3% người bệnh nổi hạch cổ như là một triệu chứng đầu tiên khiến người bệnh đến khám, khi thăm khám lâm sàng thì tỷ lệ hạch cổ lên đến 97,8%, tỷ lệ hạch cổ hai bên là 52% [22]. Nguyễn Bích Thảo & CS tỷ lệ có hạch chiếm tới 84,2%, trong đó 42,1 % có hạch ở 1 bên và 42,1% có hạch 2 bên [99]. Các tác giả khác như Nguyễn Hữu Thợi là 98% [98], Trần Hữu Tuân là 82,8% [104]. Trong NC của chúng tôi thấy người bệnh đến viện vì nổi hạch cổ là 98,8% qua thăm khám thấy 100% người bệnh có hạch cổ, đa số người bệnh có hạch nằm ở hai bên (70,1%). Tỷ lệ xuất hiện hạch cổ theo NC của chúng tôi, cũng như các tác giả khác trong nước tương đương với công bố của các tác giả nước ngoài như Perez (90%) [105], Ang & CS (79%) [109]. Điều này một lần nữa khẳng định UTVMH nói riêng và ung thư vùng đầu cổ nói chung thường di căn hạch cổ. Về vị trí hạch: nhóm hạch phổ biến là nhóm II (89,7%). Tỷ lệ này tương đồng với NC của Bùi Vinh Quang hạch nhóm 2 là 83,7% [22], Nguyễn Bích Thảo có tới 84,2% người bệnh có hạch cảnh cao [99].Các NC của nước ngoài cũng cho kết quả tường tự như Ng SH, Chang JT & CS năm 2004 tỷ lệ hạch nhóm 2 là 95,5% [110], Mao & CS năm 2008 tỷ lệ di căn hạch nhóm 2a 42,7%, nhóm 2b là 65% [111]. Về kích thước thì thấykích thước hạch trung bình là

5,4 ± 1,9 cm. Tính chất hạch: hạch chắc (90,7%); dính thành khối (72,2%) và không đau (69,1%).

Như vậy, chúng ta thấy rằng do mạng lưới bạch huyết vòm họng phong phú và dày đặc nên UTVMH thường di căn hạch sớm và thường là hạch 2 bên. Hầu hết các trường hợp khởi đầu bằng sự xuất hiện hạch cảnh cao trước nhóm hạch cảnh thấp, điều này nói lên khuynh hướng phát triển di căn hạch tuần tự từ cao xuống thấp. Hạch thường chắc và ít đau trừ khi có viêm hoặc nhiễm trùng đi kèm.

Tổn thương dây thần kinh sọ

Do vòm họng nằm tại vị trí là nền sọ nơi có các dây thần kinh sọ não đi qua cho nên khi bệnh ở GĐ muộn khối u vòm thường xâm lấn vào các dây thân kinh sọ gây ra các tổ thương biểu hiện trên lâm sàng là các hội chứng thần kinh sọ như: ***Hội chứng Jacod:*** đau mặt (tổn thương thần kinh sinh ba), sụp mi một bên (tổn thương dây III), liệt vận nhãn (tổn thương dây III. IV, VI) và quáng gà (tổn thương dây II). ***Hội chứng Villaret:*** Khó nuốt (tổn thương dây IX, X), mất vị giác 1/3 sau của lưỡi (tổn thương dây IX), tăng, giảm hoặc mất cảm giác vùng vòm khẩu cái mềm,họng, thanh quản, khó khăn hô hấp và tiết nước bọt (tổn thương dâyX), liệt và teo cơ ức đòn chũm, khẩu cái mềm một bên do tổn thương dây XI, liệt và teo lưỡi một bên do tổn thương dây XII. ***Hội chứng Trotter:*** Điếc và đau mặt một bên do tổn thương các nhánh của thần kinh sinh ba, hạn chế vận động của khẩu cái mềm do u xâm lấn vào hố Rosenmuller. Có thể có các triệu chứng khít hàm, hoặc đau khi nhai đi kèm. Trong NC của chúng tôi có 12,4% người bệnh gặp phải các dấu hiệu tổn thương các dây thần kinh sọ. Tỷ lệ này cũng tương đồng với các NC khác trong và ngoài nước.

Bảng 4.1. Tỷ lệ tổn thương dây thần kinh sọ trong một số nghiên cứu

Tên tác giả NC	Số NB	Tỷ lệ %
Leung & CS (1990) HK[112]	564	12
Lee & CS (1992) HK[113]	5037	18
Heng & CS (1999) Singapore[69]	677	12
Chang & CS (2005) Đài loan [114]	3871	10
Ngô Thanh Tùng (1995) [100]	367	37,3
Lê Chính Đại (2003) [106]	381	27,8
Bùi Vinh Quang (2012) [22]	98	18,4
Nghiên cứu này	85	12,4

Đặc điểm tổn thương của UTVMH trên phim chụp cộng hưởng từ.

Trong NC này của chúng tôi tất cả người bệnh đều được chụp CTscaner có thuốc cản quang để phục vụ chẩn đoán ban đầu và trước khi điều trị 100% người bệnh của chúng tôi được chụp MRI để chẩn đoán xác định đúng GĐ, lập kế hoạch xạ trị. Điều này thực sự ý nghĩa trong việc đánh giá chính xác sự xân lấn, lan rộng của khối u và GĐ bệnh. Kết quả trên phim chụp MRI cho thấy chỉ có 20,6% người bệnh có khối u còn khu trú tại vòm còn phần lớn các khối u đã xâm lấn; trong đó đa số khối u xâm lấn phần mềm quanh vòm (73,2%); tổn thương xương (17,5%); tổn thương thần kinh (12,4%); chỉ có một số ít người bệnh tổn thương xoang (4,1%) và tổn thương hốc mắt (1%). Tỷ lệ có hạch sau hầu (22,7%). Ngô Thanh Tùng số người bệnh có u vòm xâm lấn đáy sọ và phá hủy xương là 12,4% [100]. Bùi Vinh Quang (2012) có 15,3% người bệnh có tổn thương xương, 5,1% người bệnh có tổn thương xoang, 3,3% người bệnh có tổn thương hốc mắt, tổn thương thần kinh 18,4%, hạch sau hầu 53,1% [22]. Tỷ lệ tổn thương xương trong NC của chúng tôi cao hơn Ngô Thanh Tùng, tương đương với Bùi Vinh Quang. Các tổn thương khác của chúng tôi và Bùi Vinh Quang khá tương đương nhau, riêng tỷ lệ hạch sau hầu và tổn thương các dây thần kinh so não của chúng tôi thấp hơn của tác giả Bùi Vinh Quang.

Mô bệnh học

Mô bệnh học của UTVMH có rất nhiều loại xong theo phân loại của tổ chức y tế thế giới WHO từ 1978 [115],[116],[117] thì chủ yếu là ba typ: Typ I (ung thư biểu mô dạng biểu bì sừng hóa). TypII (ung thư biểu mô dạng biểu bì không sừng hóa). Typ III (ung thư biểu mô không biệt hóa). Tỷ lệ các loại mô bệnh học này có sự khác nhau theo phân vùng địa lý. Như ở Hongkong tỷ lệ typ I là 3% còn typ II là 10% còn lại là typ III [113]. Miền nam Trung Quốc NC 5037 trường hợp UTVMH thì thấy chỉ có 0,3% là typ 1[113]. Còn tại Bắc Mỹ tỷ lệ typ I là 20%. Tại Việt Nam Hoàng Xuân Khoáng đã phân loại 2759 trường hợp UTVMH từ năm 1968 - 1982 tại bệnh viên K trung ương theo phân loại của WHO cho kết quả typ III chiếm đến 86,67% [93]. Trong NC của tác giả Bùi Vinh Quang (2012) typ III chiếm 99% [22]. Loại mô học của UTVMH có ý nghĩa rất quan trọng đối với đáp ứng điều trị và tiên lượng. Theo các NC đi trước trong và ngoài nước thì typ III là typ đáp ứng rất tốt với cả tia xạ và hóa chất và ở Việt Nam theo thống kê thì typ này chiếm đến 90% trong các loại UTVMH. Vì vậy trong NC của chúng tôi chỉ chọn 100% người bệnh là typ 3 để áp dụng phác đồ điều trị này.

4.1.3. Chẩn đoán

Phân loại theo TNM

NC của chúng tôi chúng tôi phân loại TNM UTVMH theo UICC/ AJCC 2010 cho kết quả làđa số người bệnh tham gia vào nghiên cứu ở giai đoạn T2 (61.9%), T4 là 16,5%, T3 là 8,2%.NC của Bùi Vinh Quang phân loại theo UICC/AJCC 2002 cótỷ lệ T1 là 36,7%, T2 là 25,2%, T3 là 16,3%, T4 là 21,5% [22]. Tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh NC trên hai nhóm: ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời tỷ lệ này lần lượt T3 là 58%, T2 là 24,8% và T4 chiếm 21,5% ,T1 chỉ chiếm 5,8%; ở nhóm xạ trị đơn thuần T2 và T3 là 34,2% và 34,2%, T4 là 19,3%, T1 (12,3%) [88]. Nguyễn Bích Thảo & CS (2014) thấy chủ yếu là

T3 và T4 chiếm tới 86%; T2 là 14% [99]. Qua so sánh thấy tỷ lệ T2 của chúng tôi cao hơn các NC trước. Nhiều NC cho thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ thất bại tại chỗ với GĐ của u nguyên phát. Người bệnh có T3 và T4 tỷ lệ tái phát tại chỗ cao hơn người bệnh có u ở GĐ sớm hơn.

Về GĐ hạch trong NC của chúng tôi có hạch N3 là 70,1%, N2 là 29,9%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tiêu chuẩn chọn chỉ chọn người bệnh di căn hạch N2, 3 nên không có tỷ lệ N1. Tỷ lệ này trái ngược với nhóm hóa-xạ trị đồng thời trong NC của tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh, tỷ lệ này lần lượt N2 là 62,8% và N3 là 37,2% [88], gần tương đồng với một số tác giả khác như Bùi Vinh Quang tỷ lệ N2 là 45,9%, N3 là 37,7% [22]. Lê Chính Đại tỷ lệ N2 là 48,56%, N3 là 34,12% [106]. Các NC của các tác giả nước ngoài cũng như trong nước trước đây đã ghi nhận mối quan hệ chặt chẽ giữa tỷ lệ di căn xa và GĐ hạch cổ hạch N2,N3 có tỷ lệ di căn cao hơn hẳn hạch N0,N1.

Phân loại theo GĐ, khi khảo sát 97 người bệnh UTVMH trong NC chúng tôi thấy GĐ chủ yếu là giai đoạn IVb (66.0%); có 27.8% người bệnh ở giai đoạn III và chỉ có 6.2% người bệnh ở giai đoạn IVa. Tỷ lệ này gần tương đồng với NC của Đặng Huy Quốc Thịnh chủ yếu các người bệnh thuộc GĐ III và IVb, lần lượt tỷ lệ này ở nhóm hóa xạ trị đồng thời là 41,3% và 37,2%, ở nhóm xạ trị đơn thuần là 45,6% và 35,1% [88]. Tác giả Bùi Vinh Quang có các tỷ lệ này lần lượt là GĐ IV là 51%, GĐ III là 49% [22]. Cho đến thời điểm hiện nay tại bệnh viện K trung ương nói riêng và tại các bệnh viện lớn trên toàn quốc tại Việt Nam nói chung người bệnh UTVMH thường đến khám ở GĐ rất muộn. Sự chậm chễ này ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị và tiên lượng của người bệnh. Chính thực trạng này đã thôi thúc chúng tôi không ngừng NC để chọn ra một phác đồ phù hợp nhất để điều trị cho người bệnh UTVMH GĐ lan rộng tiến triển tại chỗ tại vùng ở Việt nam.

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Do vị trí giải phẫu đặc biệt nên UTVMH rất khó để phẫu thuật, hơn nữa, đây cũng là loại ung thư nhạy cảm với xạ trị nên xạ trị vẫn là phương pháp điều trị chính và chủ yếu. Từ những năm đầu của thập niên 70 hóa trị đã được xác định có vai trò quan trọng trong điều trị UTVMH GĐ lan rộng và tiến xa tại vùng. Đến những năm 1990 cisplatin phối hợp đồng thời với xạ trị được áp dụng rộng rãi. Năm 1998 từ thành công của một TNLS (TNLS) pha 3 của Mỹ[11] theo phác đồ hóa xạ ngày 1, 22, 43 với cisplatin 100mg/m^2 tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị CF bổ trợ, áp dụng cho UTVMH GĐ II-IVb sau đó đã được sử dụng như một hướng dẫn điều trị của NCCN. Tuy nhiên, thách thức lớn của phác đồ này là tỷ lệ độc tính cấp gia tăng, số người bệnh hoàn tất được toàn bộ liệu trình điều trị tương đối thấp. Diễn đàn hợp tác hạt nhân Châu Á thành lập năm 1990 đã lần lượt tiến hành các TNLS phối hợp hóa xạ trị cho UTVMH GĐ III-IV với cisplatin liều thấp hàng tuần có hoặc không có hóa trị bổ trợ. Năm 2004, FNCA tiến hành NC đánh giá phác đồ NPC II – hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị. Kết quả bước đầu cho thấy 96% người bệnh hoàn tất điều trị, đáp ứng toàn bộ 86%. Từ năm 2005 đến 2009 nhóm NC: củaTatsuya O, Đặng Huy Quốc Thịnh, Ngô Thanh Tùng, cùng các cộng sự thực hiện NC áp dụng NPC I - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da/ tuần trong 6 tuần xạ trị tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ cisplatin và 5FU, trên 121 người bệnh tại 7 quốc gia: Việt nam, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Philippines, Trung Quốc và Bangladesh kết quả là: 93% người bệnh hoàn tất ít nhất 4 chu kỳ điều trị cisplatin hàng tuần, 85% hoàn tất ít nhất 2 chu kỳ CF, kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66%, độc tính cấp độ III, IV của, nôn/ buồn nôn, giảm bạch cầu đều là 4% [18]. Ở việt nam NC của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) áp dụng NPC - II cho kết quả đáp ứng hoàn toàn

72%, sống thêm toàn bộ 3 năm 80,6%, sống thêm toàn bộ 5 năm 64%. Tuy nhiên, tỷ lệ thất bại sau điều trị do di căn xa còn cao (23,1%) [88]. Như vậy, khi áp dụng hướng dẫn điều trị của NCCN ở các nước mà UTVMH có tỷ lệ dịch tễ tần suất cao như: Trung quốc, Hongkong, Singapo, Việt nam và chủ yếu là loại ung thư biểu mô không biệt hoá cho thấy phác đồ gây nhiều độc tính nặng, khả năng thực hiện theo đúng phác đồ điều trị còn thấp. Với các phác đồ NPC I, NPC II khả năng thực hiện theo đúng phác đồ điều trị tốt hơn nhưng tỷ lệ tái phát và di căn xa còn khá cao nên việc tiếp tục tiến hành thêm các TNLS để tìm liều hóa trị thích hợp vẫn tiếp tục. NC cơ bản cho thấy hóa trị trước làm tăng tỉ lệ đáp ứng gần 90% và giảm tỉ lệ di căn xa, do đó FNCA tiếp tục NC phác đồ NPC III với việc sử dụng ba chu kỳ hóa trị cisplatin và 5FU trước, tiếp đó là hóa xạ trị đồng thời với Cisplatin liều 30 mg/m^2 da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị cho kết quả rất khả quan [20].

Tất cả 97 người bệnh trong NC của chúng tôi đã được áp dụng phác đồ NPC III theo FNCA với liệu trình quy định như trên. Kết quả thu được từ việc áp dụng phác đồ trên cho 97 người bệnh trong NC của chúng tôi như sau:

4.2.1. Tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị.

Ở GĐ hóa trị trước 100% người bệnh hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị CF. Ở GĐ hóa xạ trị đồng thời có 87,3% người bệnh hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời, 73,2 % người bệnh hoàn thành 6 tuần hóa xạ trị, 12% hoàn thành 4 tuần hóa xạ trị, 2,1% hoàn thành 5 tuần hóa xạ trị đồng thời, có 10,3% người bệnh hoàn thành từ 2 tuần hóa xạ trị đồng thời trở xuống, 100% người bệnh được xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch di căn. GĐ hóa trị trước có 7 người bệnh (7,2%) phải chuyển phác đồ do độc tính cấp đô III, IV, PS =3 không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ. GĐ hóa xạ trị đồng thời có 5 người bệnh (5,2%) phải chuyển phác đồ do độc tính cấp đô III, IV, PS =3 không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ.

So sánh với các nghiên cứu khác chúng tôi thấy tỷ lệ hoàn thành phác đồ của chúng tôi tốt hơn nghiên cứu trước của Bùi Vinh Quang (2012) có 100% xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch, Truyền đủ 3 ngày cisplatin khi hóa xạ trị đồng thời 71,4%, chỉ có 57,1% người bệnh điều trị đủ 6 đợt điều trị hóa chất [22]. Thấp hơn so với nghiên cứu của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) ghi nhận số người bệnh hoàn tất đầy đủ 6 chu kỳ cisplatin chiếm 85,1%. Có 8,3% người bệnh nhận 05 chu kỳ cisplatin và 6,6% người bệnh nhận 4 chu kỳ cisplatin. Như vậy, không có người bệnh nào nhận dưới 4 chu kỳ cisplatin [88]. Sự khác biệt này là do tác giả Bùi Vinh Quang sử dụng phác đồ theo hướng dẫn của NCCN là phác đồ được đánh giá là phác đồ nặng hóa trị liều cao nên độc tính nhiều, người bệnh khó tuân thủ điều trị, còn phác đồ của Đặng Huy Quốc Thịnh là phác đồ NPC II của FNCA sử dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin hàng tuần liều thấp nên người bệnh dễ chấp hành hơn. Phác đồ của chúng tôi sử dụng cả hóa trị trước và hóa xạ trị đồng thời liều thấp hàng tuần như vậy liều hóa chất nhẹ nhàng hơn phác đồ của NCCN nhưng nặng hơn phác đồ NPC II của FNCA vì vậy thu được kết quả tuân thủ điều trị như trên. Kết quả này cũng tương đương vời các nghiên cứu nước ngoài như:

Chua DT & CS (2004). NC hóa xạ trị đồng thời với cisplatin sau đó là hoá trị liệu bổ trợ với ifosfamide, 5-fluorouracil, và leucovorin cho UTVMH GĐ IV. Tất cả các người bệnh đều được xạ trị, 66% đã hoàn thành tất cả các chu kỳ hóa trị. Tỷ lệ tuân thủ cho hóa trị liệu đồng thời và bổ trợ là lần lượt là 71% và 80% [70].

Al-Amro A & CS (2005, Saudi Arabia) đánh giá hiệu quả và kết quả của hóa trị bổ trợ trước cisplatin và epirubicin kế tiếp theo là hóa trị cisplatin đồng thời với xạ trị ở những người bệnh UTVMH tiến triển. Có 82% hoàn thành hai hoặc nhiều chu kỳ hóa xạ trị đồng thời với cisplatin [71].

Kong L & CS (2010, Thượng Hải - Trung Quốc) sử dụng phác đồ hoá trị bổ trợ trước tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời cho UTVMH tiến triển. Tất cả các người bệnh đều đã hoàn thành xạ trị với liều theo quy định và 2 đợt của hóa trị bổ trợ trước, 86,4% hoàn thành 3 chu kỳ. Tổng cộng 84,7% và 66,1% đã hoàn thành 4 tuần và 5 tuần dùng cisplatin trong suốt quá trình hóa xạ trị đồng thời [77].

4.2.2. Gián đoạn điều trị

Điều trị phối hợp hóa xạ trị trong UTVMH nói riêng và bệnh ung thư nói chung là một quá trình điều trị kéo dài nhiều tháng có rất nhiều các yếu tố chủ quan, khách quan làm ảnh hưởng đến sự liên tục điều trị của người bệnh nên sự gián đoạn là tất yếu xảy ra, ảnh hưởng một phần tới kết quả điều trị tùy vào khoảng thời gian gián đoạn dài hay ngắn. Trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong giai đoạn hóa trị trước có 3 người bệnh bị gián đoạn điều trị (3,3%). Hai người bệnh gián đoạn 2 tuần do độc tính sau đó hồi phục (2,1%), một người bệnh gián đoạn 5 tuần do đến muộn (1,0%) vì vậy trung bình gián đoạn điều trị của giai đoạn này là 3 tuần. Ở GĐ hóa xạ trị đồng thời có 40% người bệnh có gián đoạn điều trị. Do biến chứng cấp là 21,2%, do nguyên nhân khác là 18,8%. Thời gian gián đoạn trung bình là 1,1 ± 1,8 tuần. Như vậy tỷ lệ gián đoạn điều trị của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao, nhưng do nguyên nhân khách quan đã chiếm 17,4%, chỉ có 19,6% do độc tính cấp. Thời gian trung bình gián đoạn cũng ngắn nên ảnh hưởng không nhiều đến quá trình, kết quả điều trị.

4.2.3. Sự đáp ứng của chỉ số toàn trạng

Trước điều trị, có 63,5% người bệnh có chỉ số toàn trạng PS0; 35,3% người bệnh PS1 và 1,2% người bệnh PS2. Sau điều trị 3 tháng, có 90,6% người bệnh PS0 và 9,4% người bệnh PS1. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa chỉ số toàn trạng của người bệnh ở các thời điểm nghiên cứu ($p <$

0,05). Chỉ số toàn trạng phản sự ảnh hưởng của các triệu chứng cũng như các độc tính của phác đồ điều trị tác động đến sự chịu đựng của người bệnh trong quá trình điều trị nó cho thấy tác động của phương pháp điều trị lên chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong NC này chúng tôi thấy có sự thay đổi về chỉ số toàn trạng trong mỗi GĐ của quá trình điều trị. Sau khi hóa trị trước chỉ số toàn trạng thay đổi không nhiều. Nhưng sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời thấy rằng tỷ lệ PS 0 giảm PS 1 tăng chứng tỏ rằng sự phối hợp hóa xạ trị đồng thời đã phần nào làm tăng gánh nặng lên chất lượng cuộc sống của người bệnh trong quá trình điều trị nhưng không trầm trọng, người bệnh vẫn ở mức độ toàn trạng tốt và hoàn thành được phác đồ điều trị. Theo các NC kinh điển thì tác dụng của tia xạ vẫn còn kéo dài sau khi kết thúc điều tri từ 4 đến 12 tuần. Vì vây chúng tôi đánh giá chỉ số toàn trạng sau 3 tháng kết thúc điều trị, thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa chỉ số toàn trạng của người bệnhở các thời điểm NC. Trước điều trị, có 63,5% người bệnh có chỉ số toàn trạng PS 0; 35,3% PS 1 và 1,2% người bệnh PS 2. Sau kết thúc điều trị 3 tháng, có 90,6% người bệnh PS 0 và 9,4% người bệnh PS 1.

Trong NC của Bùi Vinh Quang (2012) áp dụng theo hướng đẫn của NCCN cho thấy ngay sau khi kết thúc điều trị chỉ số toàn trạng tính theo Karnofsky < 80 tương ứng với PS 2 có tỷ lệ 50% [22]. Điều này chứng tỏ độc tính của phác đồ mà chúng tôi áp dụng nhẹ hơn nhiều so với độc tính của phác đồ theo hướng dẫn của NCCN.

4.2.4. Đáp ứng cơ năng

Việc giảm các triệu chứng cơ năng là sự thể hiện một phần của sự đáp ứng điều trị cũng như khả năng dung nạp phác đồ của người bệnh. Tại thời điểm sau hóa trị trước, đa số người bệnh đáp ứng cơ năng một phần (90,7%), chỉ có 9,3% người bệnh đáp ứng cơ năng hoàn toàn. Sau hóa xạ trị đồng thời, tỷ lệ đáp ứng cơ năng hoàn toàn tăng lên 95,3% và đáp ứng cơ năng một phần

còn 4,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ đáp ứng cơ năng tại thời điểm sau hóa trị trước với thời điểm sau hóa xạ trị đồng thời ($p < 0,05$).

4.2.5. Đáp ứng thực thể

Để đánh giá đáp ứng thực thể, tất cả những người bệnh trong NC của chúng tôi đều được đánh giá bằng việc khám lâm sàng, nội soi vòm mũi họng, chụp CTscaner có thuốc cản quang hoặc MRI sau mỗi GĐ điều trị gồm: Sau khi kết thúc điều trị hóa trị trước, sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời và sau khi hoàn thành điều trị 3 tháng. Kết quả cho thấy, sau hóa trị trước đáp ứng hoàn toàn tại hạch (9,3%), đáp ứng một phần tại hạch (88,7%), không đáp ứng (1,0%), tiến triển (1,0%). Đáp ứng hoàn toàn tại u (14,4%), đáp ứng một phần tại u (85,6%). Sau hóa xạ trị đồng thời đáp ứng hoàn toàn tại hạch (78,4%), đáp ứng một phần tại hạch (9,3%), đáp ứng hoàn toàn tại u (86,6%), đáp ứng một phần tại u (1,0%). Có 12 người bệnh (12,4%) buộc phải dừng hẳn phác đồ do độc tính cấp độ III, IV, không hồi phục sau điều trị hỗ trợ 2 tuần, sẽ chuyển sang xạ trị đơn thuần. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa mức độ đáp ứng thực thể tại thời điểm sau hóa trị trước với thời điểm sau hóa xạ trị đồng thời. Tại thời điểm sau hóa trị trước, đa số người bệnh đáp ứng thực thể một phần. Đến thời điểm sau hóa xạ trị, đa số người bệnh đáp ứng thực thể hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng chung sau điều trị 3 tháng: đa số các người bệnh đáp ứng hoàn toàn (84,6%); chỉ có 3,1% người bệnh đáp ứng một phần. Sau kết thúc điều trị 3 tháng đáp ứng hoàn toàn tại u có tỷ lệ cao nhất là ở giai đoạn T2, T3, (100%), T4 đáp ứng hoàn toàn chỉ có 81,8%. Người bệnh có hạch N3 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (98,3%) cao hơn người bệnh có hạch N2 (92,6%).

So sánh với một số NC trước của tác giả ở trong nước: Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) Áp dụng phác đồ NPCII của FNCA có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của u nguyên phát ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần

(85,1% so với 74,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa (p = 0,04), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của hạch gần tương đương nhau giữa 02 nhóm hóa xạ trị đồng thời và xạ trị đơn thuần (75,2% so với 77,2%). Sự khác biệt không có ý nghĩa (p = 0,7), Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chung sau điều trị là tỷ lệ đáp ứng gộp chung của bướu nguyên phát và hạch, ở nhóm hóa xạ trị đồng thời là 75,2%, trong khi đó ở nhóm xạ trị đơn thuần, chỉ có 54,4%. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần. Sự khác biệt này có ý nghĩa (p = 0,0008) [88].

Tác giả Bùi Vinh Quang (2012) áp dụng phác đồ theo hướng dẫn của NCCN cho kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại u là 91,1%, đáp ứng một phần tại u là 8,9%. Đáp ứng hoàn toàn tại hạch là 92,8%, đáp ứng một phần tại hạch là 7,2%. Đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 89,3%, đáp ứng một phần là 10,7% [22].

Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng & CS (2014) áp dụng thử nghiệm lân sàng NPCIII theo hướng dẫn của FNCA cho gười bệnh UTVMH GĐ III-IVb tại bệnh viên K trung ương cho kết quả, kết thúc hóa chất bổ trợ trước có 79,8% đáp ứng một phần, 14,6 % đáp ứng hoàn toàn, sau điều trị kết thúc đáp ứng hoàn toàn 91,0%, một phần 5,6% [90].

Bùi Công Toàn & CS (2016) áp dụng thử nghiệm lân sàng NPCIII theo hướng dẫn của FNCA cho người bệnh UTVMH GĐ III-IVb tại bệnh viên đa khoa tỉnh Phú Thọ cho kết quả. Kết thúc hóa chất bổ trợ trước có 83,0% đáp ứng một phần, 11,9% đáp ứng hoàn toàn. Sau điều trị kết thúc đáp ứng hoàn toàn 94,9 %, một phần 3,4%. Tiến triển 1,7% [91].

Trần Hùng (2010) thực hiện theo NCCN cho kết quả đáp ứng hoàn toàn 93,8% [87]. Đặng Huy Quốc Thịnh & CS NC hóa trị tân hỗ trợ + xạ trị UTVMH thực hiện tại Bệnh viện Ung bướu TpHCM vào năm 2006. Trong

NC hồi cứu này, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của bướu nguyên phát ở nhóm hóa trị tân hỗ trợ + xạ trị rất cao, lên đến 97,8% [88].

Các NC xa hơn, Ngô Thanh Tùng NC 376 người bệnh điều trị xạ trị đơn thuần tại bênh viện K trung ương từ 1993 - 1995 có 48,2% đáp ứng hoàn toàn, 42% đáp ứng một phần, không đáp ứng là 9,8%[100]. Bùi Vinh Quang (2001-2004) NC 105 người bệnh điều trị xạ trị bằng máy gia tốc tại bệnh viện K trung ương cho kết quả 78% đáp ứng hoàn toàn, 18% đáp ứng một phần, 4% không đáp ứng [118].

Một số NC của các tác giả nước ngoài: Chua & CS (1998) so sánh hóa xạ trị đồng thời của 47 người bệnh với xạ trị đơn thuần cho 94 người bệnh UTVMH cùng GĐ III, IV tại Hongkong từ 1997 - 2000 cho kết quả tỷ lệ đáp ứng của hóa xạ trị đồng thời là 96%, xạ trị đơn thuần là 79% (p = 0.013)[12]. Lin JC & CS (2003) NC tại Đài loan (1993 - 1999) trên 287 người bệnh UTVMH GĐ III,IV, chia làm hai nhóm, một nhóm xạ trị đơn thuần, một nhóm hóa xạ trị đồng thời phác đồ 20mg cisplatin/m^2 da/ngày, 5FU 400mg/m^2 da trong 4 ngày vào tuần 1 và tuần 5 của chu trình xạ trị. Kết quả tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của nhóm hóa xạ trị đồng thời là 95% [64].

Năm 2005 Wee J & CS thực hiện NC tại Singopore so sánh kết quả điều trị phối hợp hóa xạ trị và xạ trị đơn thuần cho người bệnh UTVMH GĐ III, IV. Kết quả ở nhóm hóa xạ trị đáp ứng hoàn toàn tại u là 86%, tại hạch là 91%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 83% [119].

Al Amro A & CS năm 2005 NC 110 người bệnh UTVMH GĐ lan tràn tại chỗ của Saudi Arabia bằng phác đồ hóa trị bổ trợ trước gồm cisplatin và epirubicine sau đó hóa xạ trị đồng thời tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 79% [120].

Năm 2004, FNCA tiến hành NC đánh giá phác đồ NPC II – hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị. Kết quả

bước đầu cho đáp ứng toàn bộ 86%. Từ năm 2005 đến 2009 nhóm NC của Tatsuya O, Ngô Thanh Tùng & CS thực hiện NC áp dụng NPC I - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da/ tuần trong 6 tuần xạ trị tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ cisplatin và 5FU, trên 121 người bệnh tại 7 quốc gia: Việt nam, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Philippines, Trung Quốc và Bangladesh kết quả là: kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66% [18].

Mostafa E & CS (2006). Hoá trị cảm ứng với paclitaxel và cisplatin, tiếp theo là cisplatin và xạ trị đồng thời điều trị UTVMH tiến triển tại chỗ tại vùng. Kết quả 80% người bệnh đáp ứng sau khi hóa trị cảm ứng và (89%) sau hóa xạ trị đồng thời [72].

Xie FY & CS (2009 - Trung Quốc). So sánh phác đồ hóa trị trước bằng docetsxel và cisplatin (TP) sau đó hóa xạ trị đồng thời TP với phác đồ hóa trị trước bằng docetsxel và cisplatin sau đó hóa xạ trị đồng thời bằng cisplatin (DDP). Kết quả: sau khi điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn tại vòm họng và các hạch bạch huyết khu vực là 93,3% và 92,9% ở nhóm TP, và 96,3% và 91,3% ở nhóm DDP ($p > 0,05$) [75].

Komatsu M , Tsukuda M & CS (2012). So sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời với phác đồ hóa trị trước theo sau là xạ trị đơn thuần ở người bệnh UTVMH. Kết quả: tỷ lệ đáp ứng chung sau khi hóa xạ trị đồng thời là 96% [82].

Như vậy qua so sánh với các NC trong và ngoài nước chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị của chúng tôi cao hơn tất cả các NC trước cách đây khoảng 10 năm, tương đồng với các nghiên cứu gần đây. Điều này có thể được lý giải bởi một số luận điểm sau:

Thứ nhất trong NC của chúng tôi đã lựa chọn một nhóm 97 người bệnh UTVMH có mô bệnh học thuần nhất là typ không biệt hóa. Typ này theo y

văn và tất cả các NC trên thế giới đều khẳng định là đáp ứng tốt với tia xạ và hóa chất. Ở các NC khác mô bệnh học là không thuần nhất bao gồm tất cả các typ mô bệnh học.

Thứ hai là NC của chúng tôi chỉ chấp nhận người bệnh hoàn thành đầy đủ phác đồ NC đề ra không bỏ điều trị vì lý do không phải liên quan đến chuyên môn ví dụ như độc tính cấp, các NC khác không như vậy người bệnh có thể chỉ hoàn thành một phần phác đồ rồi bỏ điều trị vì bất kỳ một lý do chủ quan, khách quan nào trong quá trình điều trị.

Thứ ba là những tiến bộ về khoa học kỹ thuật sử dụng trong chẩn đoán và điều trị, hỗ trợ điều trị UTVMH tại thời điểm hiện tại đã phát triển và phổ cập rất nhiều so với thời điểm mà các NC trước đã thực hiện có thể lấy một số ví dụ để minh họa so sánh như: Máy xạ trị gia tốc đã trở lên rất phổ biến, kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, IMRT hiện đại, chính xác được áp dụng rộng rãi thường quy trong diều trị UTVMH, trước đây chủ yếu sử dụng máy xạ trị Coban-60 và kỹ thuật chủ yếu là kỹ thuật 2D nên ít nhiều ảnh hưởng đến kết quả điều trị do độc tính cấp của xạ trị nặng nề hơn ảnh hưởng đến toàn trạng người bệnh, sự tuân thủ điều trị đầy đủ của người bệnh. Về mặt hóa trị, các hãng dược cũng không ngừng cải tiến công nghệ cung cấp các sản phẩn chất lượng hơn hạn chế bớt các độc tính không mong muốn. Các thuốc hỗ trợ điều trị ung thư nói chung cũng phát triển mạnh mẽ hơn, góp phần giúp ngươi bệnh giảm bớt được gánh nặng độc tính của thuốc từ đó mà hoàn thành tốt phác đò điều trị...

Thứ tư có thể nói đây là sự thể hiện các hiệu quả của phác đồ mà chúng tôi lựa chọn cho nhóm người bệnh này.

Bảng 4.2. Kết quả đáp ứng sau điều trị của một số nghiên cứu

Tên NC	GĐ bệnh	Tên phác đồ	Số NB	Đáp ứng hoàn toàn sau điều trị
Al-SarrafRTOG 8117 1990	III-IV	Cisplatin-XT (Cisplatin 100mg/m2 mỗi 3 tuần)	27	89%
VGH (Đài Loan) 12/93 – 4/99	III, IV	Cisplatin /5-FU – XT	141	100%
Chua & CS (1998) HK	III-IV	HXT	47	96%
CUKH của Chan & CS 4/94 – 11/99	III, IV	Cisplatin mỗi tuần-XT	174	87,8%
Lin & CS (2003) Đài loan	III-IV	HXT	141	95%
SQN01 (Singapore) 9/97 – 5/03	III, IV	Cisplatin -XT->Cisplatin /5FU	111	78,3%
Wee & CS (2005) Singapore	III-IV	HXT	111	83%
Thâm Quyến 7/02 - 9/05	III, IV	Cisplatin /tuần-XT ->Cisplatin /5FU	158	84,5%
Đặng Huy Quốc Thịnh (2012)	III-IVb	Cisplatin -XT (Cisplatin 30mg/m2/tuần)	121	75,2
Bùi vinh Quang (2007-2009)	III-IV	HXT theo NCCN guiline	56	89,3%
FNCA năm 2004	III-IVb	NPC II		86%
Tatsuya O, Ngô Thanh Tùng & CS (2009)	III-IVb	NPC I	121	89%
Ngô Thanh Tùng,Trần Hùng, & CS[90] (2014)	III-IVb	NPC III	89	91,0%
Bùi Công Toàn & CS[91] (2016)	III-IVb	NPC III	59	94,9 %
NC này	III-IVb	NPC III	97	**84,6%**

4.3. THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

4.3.1. Thời gian sống thêm

Sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh

Trong số 97 người bệnh tham gia NC có 85 người bệnh hoàn thành điều trị đầy đủ 3 ck hóa trị trước, và ít nhất 4 tuần hóa xạ trị, xạ trị đủ liều 70 Gy vào u và hạch. Mười hai người bệnh còn lại buộc phải dừng hẳn phác đồ đổi sang phác đồ xạ trị đơn thuần do độc tính cấp độ 3, 4 hoặc PS 3 không hồi phục sau 2 tuần điều trị hỗ trợ. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 80 người bệnh còn sống chiếm 82,5% và 17 người bệnh đã chết chiếm 17,5%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 84,6%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm đạt 76,3%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 82,4%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm đạt 68,5%

Nhìn lại sơ lược lịch sử các NC về điều trị UTVMH trong và ngoài nước chúng tôi thấy.Tại Việt Nam, NC của Nguyễn Hữu Thợi (1995) thì qua các GĐ 1955-1961 theo dõi trên 232 người bệnh tỷ lệ sống thêm 3 năm là 28,4% và 5 năm là 15,5%. Từ 1961-1980 trên 3440 người bệnh tỷ lệ sống thêm 5 năm là 33%, 8-9 năm là 20%. Từ năm 1983-1986, tỷ lệ sống thêm 3 năm là 42,6%[98].

Ngô Thanh Tùng (2001) NC trên 367 người bệnh từ năm 1993-1995, tỷ lệ sống thêm 3 năm là 49,9%, 5 năm là 33%. Thời gian sống thêm trung bình là 40,5 tháng, thời gian sống thêm không bệnh 3 năm là 39,23%, 5 năm là 28,6 %[100].

Lê Chính Đại (2007) NC phác đồ cisplatin liều thấp 30mg/m^2 da/tuần phối hợp tia xạ đồng thời tại bênh viện K trung ương cho tỷ lệ sống thêm 3năm toàn bộ là 51,82% [106].

Bùi Vinh Quang (2012) NC phác đồ hóa xạ trị đồng thời theo hướng dẫn của NCCN với kỹ thuật xạ trị gia tốc 3D - CRT cho kết quả tỷ lệ sống thêm 3 năm, 4 năm toàn bộ lần lượt là 85,1% và 72,2%. Thời gian sống thên trung bình là 46,6 tháng. Tỷ lệ sống thêm 3 năm, 4 năm không bệnh tương ứng là 81,3% và 65,2% [22].

Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) NC so sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời NPC II theo hướng dẫn của FNCA với Xạ trị đơn thuần cho kết quả:Sống

thêm toàn bộ 03 năm ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 80,6% so với 72,9%. Sự khác biệt này là có ý nghĩa (p = 0,0097). Sống thêm toàn bộ 05 năm ở nhóm hóa xạ trị đồng thời cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 64% so với 47,1%. Sự khác biệt này là có ý nghĩa (p = 0,0032) [88].

Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng & CS (2014) áp dụng thử nghiệm lâm sàng NPCIII theo hướng dẫn của FNCA cho người bệnh UTVMH GĐ III-IVb tại bệnh viên K trung ương với thời gian theo dõi chỉ được hơn 20 tháng với 77 người bệnh còn sống cho kết quả. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 91,0%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 20 tháng là 80,1%. Sống thêm không bệnh 12 tháng là 91,0%, sống thêm không bệnh 20 tháng là 77,1% [90].

Trên thế giới, Lin & CS. NC trên 284 người bệnh UTVMH GĐ III, IV từ năm 1993-1999 tại Đài Loan, chia làm hai nhóm, một nhóm xạ trị đơn thuần, một nhóm hóa xạ trị đồng thời phác đồ 20mg cisplatin/m^2da/ngày, 5FU 400mg/m^2da trong 4 ngày vào tuần 1 và tuần 5 của chu trình xạ trị. Kết quả tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm phối hợp là 72,3%, ở nhóm tia xạ đơn thuần là 54,2% (p = 0,0022). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm tương ứng là 71,3% và 53% [64].

Chan & CS (2002) thực hiện tại Hongkong so sánh kết quả điều trị tia xạ đơn thuần với hóa xạ trị đồng thời trên những người bệnh có hạch N2,3 hoặc N1 có đương kính > 4cm bằng cisplatin 40mg/m^2da/ tuần x 8 tuần tia xạ liên tiếp cho kết quả tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm là 76% ở nhóm phối hợp, 69% ở nhóm tia xạ đơn thuần. Tổng kết vào năm 2005 thầy thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 79,3% ở nhóm phối hợp, 58,6% ở nhóm xạ trị đơn thuần.

Lee & CS (thử nghiệm 9901) tại Hongkong năm 2004-2005NC điều trị phối hợp hóa xạ trị và tia xạ đơn thuần trên người bệnh UTVMH GĐ III, IV cho 348 người bệnh UTVMH T1-4, N2-3,M0. Người bệnh NC được chia làm hai nhóm, cả 2 nhóm cùng được xạ trị tổng liều 70Gy. Nhóm điều trị phối hợp được truyền hóa chất cisplatin 25mg/m^2da ngày 1- 4 hàng tuần trong tuần 1

đến 7 trong chu trình xạ trị sau đó điều trị bổ trợ cisplatin 20mg/m^2da và 5FU 100mg/m^2da từ ngày 1- 4, chu kỳ 4 tuần x 3 chu kỳ. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm không bệnh tương ứng là 72% và 62% (p = 0,027). Không khác biệt về tỷ lệ sống thêm toàn bộ [121].

Wee & CS (2005) NC tại Singapore so sánh pha III điều trị phối hợp hóa xạ trị và tia xạ đơng thuần trên người bệnh UTVMH GĐ III, IV như phác đồ ở trên (thử nghiệm 9901). Tổng số có 221 người bệnh được NC. Kết quả, tỷ lệ sống thêm 2 năm, 3 năm toàn bộ ở nhóm xạ trị đơn thuần và nhóm phối hợp tương ứng là 78%, 85%và 65%, 80%, tỷ lệ sống thêm 2 năm, 3 năm không bệnh ở 2 nhóm tương ứng là 57% và 72%,53,7% và 72%. Họ đưa ra kết luận rằng kết quả NC này có thể đưa ra áp dụng vào các vùng dịch tễ mắc UTVMH [119].

NC của nhóm US intergroup 0099 là TNLS đầu tiên cho thấy phác đồ điều trị hóa xạ trị đồng thời giúp kéo dài thời gian sống thêm cho Người bệnh UTVMH cụ thể là tăng thêm 25% tỷ lệ sống thêm 2 năm toàn bộ so với nhóm xạ trị đơn thuần. Sau đó phác đồ đã được sử dụng như một hướng dẫn điều trị của NCCN. Kể từ đó, một số thử nghiệm ngẫu nhiên tại Singapore, Hồng Kông, Đài Loan và Nam Trung Quốc đã điều tra ý nghĩa của hóa xạ trị đồng thời, có hoặc không có hóa trị bổ trợ cho thấy cải thiện đáng kể sống thêm toàn bộ với một tỷ lệ độc tính gộp là 48%, tương ứng với lợi ích sống thêm sau 5 năm tăng thêm 20%. Hầu hết các NC của Âu, Mỹ áp dụng hóa xạ trị đồng thời theo đa hóa chất, liều cao, xen kẽ mỗi 3 tuần. Tuy nhiên, thách thức lớn của các NC này là tỷ lệ độc tính cấp gia tăng, số người bệnh hoàn tất được toàn bộ liệu trình điều trị tương đối thấp [122].

FNCA đã lần lượt tiến hành các TNLS phối hợp hóa xạ trị cho UTVMH GĐ III-IV với Cisplatin liều thấp hàng tuần có hoặc không có hóa trị bổ trợ. Năm 2004, FNCA tiến hành NC đánh giá phác đồ NPC II – hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da mỗi tuần trong 6 tuần xạ trị. Kết quả bước đầu cho thấysống thêm toàn bộ 3 năm 80,6%, sống thêm toàn bộ 5 năm 64%.

Từ năm 2005 đến 2009 nhóm NC: củaTatsuya O, Đặng Huy Quốc Thịnh, Ngô Thanh Tùng & CS thực hiện NC áp dụng NPC I - hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều 30 mg/m^2 da/ tuần trong 6 tuần xạ trị tiếp theo là 3 chu kỳ hóa trị bổ trợ cisplatin và 5FU, trên 121 người bệnh tại 7 quốc gia: Việt nam, Malaysia, Indonesia, Thái Lan, Philippines, Trung Quốc và Bangladesh kết quả là: kiểm soát tại vùng 3 năm, không di căn xa, sống thêm toàn bộ tương ứng là 89%, 74% và 66% [18].

Chen & CS (2008) NC tại Quảng Châu Trung Quốc đã so sánh kết quả xạ trị đơn thuần với hóa trị bổ trợ sau điều trị hóa xạ trị đồng thời UTVMH. Tổng số có 316 người bệnh được NC chia là hai nhóm: xạ trị đơn thuần và nhóm hóa xạ trị phối hợp. Cả hai nhóm đều được xạ tri 70Gy trong 7 tuần. Nhóm hóa xạ trị phối hợp sẽ được truyền cisplatine 40mg/m^2da/ tuần vào ngày đầu tuần trong xuốt quá trình xạ trị, sau đó người bệnh được điều trị 3 chu kỳ hóa chất bổ trợ bằng cisplastin 80mg/m^2da và 5FU 800mg/m^2da truyền từ ngày 1-5 chu kỳ mỗi 4 tuần. Kết quả tỷ lệ sống thêm 2 năm toàn bộ, sống thêm không bệnh, sống thêm không di căn ở hai nhóm hóa xạ trị phối hợp và xạ trị đơn thuần tương ứng là 89,8% và 79,7% (p=0,003), 84,6% và 72,5% (p=0,001), 86,5% và 78,7% (p=0,007). Các tác giả này đã kết luận phác đồ hóa xạ trị phối hợp làm tăng thời gian sống thêm cho người bệnh UTVMH GĐ lan tràn [15].

Ponzanelli A & CS (2008). Hoá trị trước sau đó xạ trị xen kẽ hóa trị trong UTVMH không biệt hóa tiến triển tại chỗ tại vùng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển 4 năm và tỷ lệ sống thêm chung là 71% và 81% [74].

Lee CC, Chu ST, Chou P (2009). Điều trị bằng hóa trị liệu đồng thời với hóa trị bổ xung cho UTVMH có nguy cơ cao. Tỷ lệ sống thêm không di căn 3 năm, ở nhóm có và không có hóa chất bổ trợ, lần lượt là 100% và 69.6% (P = 0.02). Tỉ lệ sống thêm không tái phát 3 năm, có và không có hóa chất bổ trợ, là 93,3% và 70,2%. Tuy nhiên (P = 0,09) và cỡ mẫu nhỏ [76].

Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, Cho SH, Lee JK, Lim SC, Chung WK, Chung IJ (2010, Hàn Quốc) nghiên cứu xác định tính khả thi và tính an toàn

của hóa trị bổ trợ trước kết hợp ba thuốc docetaxel, cisplatin, và 5-fluorouracil (5-FU) tiếp theo sau là hoá xạ trị đồng thời cho ung thư vòm họng tiến triển tại chỗ. Kết quả tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm là 75,6% và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 86,1% [78].

Komatsu M & CS (2012), so sánh phác đồ hóa xạ trị đồng thời với phác đồ hóa trị trước theo sau là xạ trị đơn thuần ở người bệnh UTVMH. Kết quả ỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm ở nhóm hóa xạ tri đồng thời là 75,6% và 60,1%. Ở những người bệnh dùng hóa trị trước sau đó xạ trị đơn thuần, tỷ lệ sống thêm 3 năm và 5 năm là 84,1% và 67,3% [82].

Zhong YH & CS (2013, Vũ Hán - Trung Quốc) đánh giá tính khả thi và hiệu quả của phác đồ hóa trị bổ trợ trước bằng docetaxel và cisplatin tiếp theo sau đó là xạ trị điều biến liều cùng với cisplatin đồng thời ở những người bệnh UTVMHGĐ III đến IVB. Kết quả tỷ lệ sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống thêm không có tiến triển 3 năm lần lượt là 94,1 và 72,7% [84].

Kong L & CS (2013, Thượng hải Trung Quốc) đã nghiên cứu hiệu quả của hóa trị bổ trợ trước bằng taxan, cisplatin, và 5-fluorouracil (5-FU) tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời, trong 2 thử nghiệm lâm sàng pha 2 cho UTVMH GĐ III và IVA / IVB. Tỷ lệ sống thêm chung 3 năm là 94,8% và 90,2% đối với nhóm GĐ III và nhóm GĐ IVA / IVB. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 3 năm, tỷ lệ sống thêm không di căn ở xa, và tỉ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ ở nhóm GĐ IVA / IVB là 78,2%, 90,5%, và 93,9% đối với người bệnh GĐ III là 85,1%, 88% và 100% tương ứng [83].

Qua tìm hiểu sơ lược các NC, TNLS ở cả trong và ngoài nước thời gian đã qua chúng ta thấy rằng kết quả của các NC, TNLS đều cho thấy phác đồ hóa xạ trị phối hợp đồng thời giúp kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh UTVMH GĐ lan tràn, tiến triển tại chỗ tại vùng (GĐ III, IV).

NC của chúng tôi cho kết quả về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh khá tương đồng với các NC và TNLS thời gian gần đây nhưng cao hơn rất nhiều so với hầu hết các NC trong và ngoài nước thời gian

cách xa đây. Điều này đã chứng tỏ sự ưu việt của phác đồ này đối với UTVMH GĐ III, IVb (N2,3M0) có typ mô bênh học là typ III tại Việt Nam.

Bảng 4.3. So sánh về thời gian sống thêm với một số NC khác về phối hợp hóa xạ trị UTVMH

Tên NC	GĐ	Phác đồ	Số NB	Sống thêm toàn bộ	
				Năm	Tỷ lệ
Rischin 2002	II, IVb	Cisplatin-5FU- Epi x 3 CK ->Hóa-xạ trịCisplatin 100mg mỗi 5 tuần x 2	35	4	90%
Chan (2004)	III-IVb	Carbo-paclitaxel x 2 CK ->Hóa-xạ trị Cisplatin 40mg/tuần x 6-8 tuần	31	2	92%
Al-Amro (2005)	II-IVb	Cisplatin-Epi x 2CK ->Hóa-xạ trị Cisplatin 100mg/m2/mỗi 03 tuần x 3 CK	110	3	71%
Lee 2005	IVa-IVb	Cisplatin-5FU x 3 CK -> Hóa-xạ trịCisplatin 100mg/m2/mỗi 03 tuần x 2-3 CK	49	3	71 %
Yau (2006)	IVa-IVb	Cisplatin-Gemcitabin x 3 CK -> Hóa-xạ trị Cisplatin 100mg/m2/mỗi 03 tuần x 2-3 CK	37	3	76%
NC này	III,IVb	CF 3ck-> hóa xạ trị với Cisplatin 30mg/m^2da/tuần 6 tuần xạ trị	97	3 5	82,4% 68,5%

4.4.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

4.4.2.1. Nhóm tuổi

Khi NC một số yếu tố ảnh hưởng đến thời giam sống thêm chúng tôi thấy.Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm và nhóm tuổi. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm người bệnh dưới 40 tuổi luôn cao hơn nhóm người bệnh từ 40 tuổi trở lên. Đối với sống thêm 5 năm toàn bộ chúng tôi cũng thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê

($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và nhóm tuổi. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm người bệnh dưới 40 tuổi luôn cao hơn nhóm người bệnh từ 40 tuổi trở lên.

Chỉ số toàn trạng

Đối với chỉ số toàn trạng chúng tôi cũng thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm và chỉ số toàn trạng trước điều trị, PS0 luôn cao hơn PS1, PS2

Sút cân

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm và mức độ sụt cân, mức độ sụt cân càng tăng thì tỷ lệ sống thêm càng giảm.

Chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và mức độ sụt cân.

Giai đoạn bệnh

Trong NC của chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm với GĐ bệnh.

Mức độ hoàn thành phác đồ

Chúng tôi thấy rằng những người bệnh hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn những người bệnh phải chuyển sang xạ trị đơn thuần do độc tính cấp độ III, IV không hồi phục sau điều trị hỗ trợ 2 tuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Cụ thể hơn chúng tôi thấy, người bệnh hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn những người bệnh phải chuyển sang xạ trị đơn thuần sau 3 chu kỳ hóa trị trước. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,015$). Người bệnh hoàn thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời có thời gian sống thêm toàn bộ tốt hơn những người bệnh phải chuyển sang xạ trị đơn thuần trong quá trình hóa xạ trị đồng thời. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

Đáp ứng điều trị

Khi NC về mối liên quan giữa tỷ lệ sống thêm với đáp ưng điều trị chúng tôi thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đáp ứng tại hạch sau hóa trị và đáp ứng chung sau điều trị. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm với đáp ứng tại hạch, tại u sau hóa trị và đáp ứng chung sau điều trị. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm và đáp ứng chung sau điều trị, tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm người bệnh đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm đáp ứng một phần.Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm và đáp ứng chung sau điều trị, tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm người bệnh đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm đáp ứng một phần.

Phân tích hồi quy đa biến Cox

Kết quả phân tích hồi quy đa biến Cox cho thấy đáp ứng chung sau đợt điều trị là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đối với sống thêm 3 năm của người bệnh sau điều trị. Đối với sống thêm 5 năm kết quả phân tích hồi quy đa biến Cox cũng cho thấy đáp ứng chung sau điều trị là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đối với sống thêm 5 năm của người bệnh sau điều trị.

4.4.3. Tái phát di căn

Trong NC của chúng tôi sau điều trị có 11 người bệnh tái phát chiếm 12,4%. Trong số những người bệnh tái phát thấy tại u 16,7%, tại hạch 75,0%, cả u và hạch 8,3%. Thời gian trung bình phát hiện tái phát là 29,7 ± 21,8 tháng. Thời gian phát hiện tái phát sớm nhất là 4,9 tháng, muộn nhất là 63 tháng.

So sánh với một số các NC trong thời gian gần đây như: NC của Bùi Vinh Quang (2012) thấy có 7,1% tái phát tại u, 3,6% tái phát hạch [22].

Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng & CS (2014) áp dụng thử nghiệm lân sàng NPCIII theo hướng dẫn của FNCA cho người bệnh UTVMH GĐ III-IVb tại bệnh viên K trung ương với thời gian theo dõi chỉ được hơn 20 tháng với 77

người bệnh còn sống cho kết quả tỷ lệ tái phát là 9,0%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 18,0% [90].

NC của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) cho thấy ở nhóm hóa xạ trị tỷ lệ tái phát là 13,2%, tỷ lệ tái phát tại vòm là 9,9% [88].

Tác giả Bùi Công Toàn & CS (2016) cho kết quả tỷ lệ tái phát 10,7%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 13,8% [91].

Các nghiên cứu nước ngoài: Chua DT, Sham JS & CS (2004). Nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời với cisplatin sau đó là hoá trị liệu bổ trợ với ifosfamide, 5-fluorouracil, và leucovorin cho UTVMH GĐ IV. Khả năng kiểm soát tại chỗ và hạch vùng là rất tốt, với tỷ lệ không tái phát tại chỗ tại vùng sau 3 năm là 91% và 83%. Có 31% phát triển di căn xa, và tỷ lệ không di căn ở 3 năm là 66% [70].

Mostafa E & CS (2006). Hoá trị cảm ứng với paclitaxel và cisplatin, tiếp theo là cisplatin và xạ trị đồng thời điều trị UTVMH tiến triển tại chỗ tại vùng. Thấy 36% người bệnh có các yếu tố thất bại tại chỗ và / hoặc khu vực và 5 người bệnh (14%) có di căn xa [72].

Qua so sánh với một số NC trên chúng tôi thấy rằng tỷ lệ tái phát trong NC của chúng tôi cao hơn của Bùi Vinh Quang, thấp hơn của Đặng Huy Quốc Thịnh, tương đương với kết quả của nhóm tác giả Bùi Công Toàn, Ngô Thanh Tùng. Và điểm chung của NC này và các NC trên là tỷ lệ tái phát thấp hơn nhiều so với các NC có thời gian cách xa thời điểm hiện nay như của Nguyễn Hữu Thợi [98], Lê Chính Đại [106], Lee & CS [123], Fu (1999) [124].

Khi tìm hiểu về tỷ lệ di căn chúng tôi thấy có 16 người bệnh di căn chiếm 16,5%. Trong số những người bệnh di căn vị trí phổ biến là phổi (43,8%), Xương (12,5%), Gan (6,2%) nhiều vị trí (25,0%). Vị trí khác (12,5%). Như vậy vị trí di căn xa thường gặp nhất là phổi, kế đến là xương, nhiều vị trí cuối cùng là gan và vị trí khác. Thời gian trung bình phát hiện di căn là 25,8 ± 18,5 tháng. Thời gian phát hiện di căn sớm nhất là 6,13 tháng, muộn nhất là 65 tháng.

NC của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) cho thấy ở nhóm hóa xạ trị tỷ lệ di căn xa là 23,1%. Di căn xương (14,9%), 9 người bệnh bị di căn gan (7,4%) và 4 người bệnhbị di căn phổi (3,3%). Vị trí di căn xa thường gặp nhất là xương, kế đến là gan và phổi [88].

Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng & CS (2014) cho kết quả tỷ lệ di căn là 16,9%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 18,0% [90].

Bùi Vinh Quang (2012) thấy có 16,1% di căn, 8,9% di căn xương, 3,6% di căn gan, 1 người bệnh di căn phổi, 1 người bệnh di căn não [22].

NC của Bùi Công Toàn & CS (2016) thấy tỷ lệ di căn là 6,9%. Tỷ lệ chung có tái phát hoặc di căn hoặc cả hai là 13,8% [91].

Mostafa E & CS (2006). Hoá trị cảm ứng với paclitaxel và cisplatin, tiếp theo là cisplatin và xạ trị đồng thời điều trị UTVMH tiến triển tại chỗ tại vùng. Thấy 14% người bệnh có di căn xa [72].

Hu QY & CS (2007). Đánh giá hiệu quả của hóa xạ trị đồng thời và hoá trị bổ trợ trên UTVMH GĐ III - IVa. Tỷ lệ di căn xa 5 năm ở nhóm thử nghiệm thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng (15,0% so với 35,0%, $P < 0,05$) [73].

Như vậy khi so sánh tỷ lệ di căn xa của chúng tôi với các NC mới thực hiện gần đây chúng ta thấy rằng tỷ lệ di căn xa trong NC của chúng tôi tương đương với NC của Bùi Vinh Quang và nhóm tác giả Bùi Công Toàn, Ngô Thanh Tùng, thấp hơn nhiều so với Đặng Huy Quốc Thịnh. Đặc biệt khi so sánh với các NC có thời gian xa hơn thì tỷ lệ di căn của chúng tôi còn thấp hơn rất nhiều. Như NC của Nguyễn Hữu Thợi (1983 - 1986) di căn xa 46,37% [98], Ngô Thanh Tùng (1993-1995) di căn xa 17% [100], Kwong & CS (1994) di căn xa 46,37% [126], Lee & CS (1992) di căn xa là 29% [25], Huang & CS (1996) 52% di căn xa xảy ra trong năm thứ nhất, 23% di căn xảy ra trong năm thứ hai, 20% di căn xảy ra trong năm thứ 3 [125]. Điều này chứng tỏ cho đến nay đã có rất nhiều tiến bộ vượt bậc trong việc áp dụng các

phác đồ điều trị giúp kiểm soát di căn xa ở người bệnh UTVMH GĐ lan tràn, tiến triển tại chỗ tại vùng.

Kết quả trong NC của chúng tôi cho thấy có tỷ lệ tái phát và di căn sau điều trị thấp hơn hầu hết các NC trong và ngoài nước trước đây. Điều này đã chứng tỏ vai trò quan trọng của phác đồ này áp dụng cho người bệnh UTVMH giai đoan III, IVb có mô bệnh học là typ III tại Việt Nam là giúp làm giảm tỷ lệ tái phát và di căn xuống mức thấp có thể chấp nhận được.

4.4. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ

Để đánh giá hiệu quả của một phác đồ thì ngoài tỷ lệ đáp ứng điều trị, chúng ta còn rất cần phải quan tâm đến các độc tínhcủa phác đồ gây ra cho người bệnh trong, cũng như sau quá trình điều trị. Nhưng độc tính này ảnh hưởng không nhỏ đến khả năng dung nạp của người bệnh với phác đồ và là một yếu tố quan trọng để người bệnh quyết định có tiếp tục điều trị theo phác đồ nữa hay không. Trong NC này chúng tôi đã đánh giá những độc tính hay gặp nhất và có tác động nhiều nhất tới thể trạng người bệnh trong và sau quá trình điều trị. Nó ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh trong quá trình điều trị, cũng như cuộc sống của họ về sau. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 97 người bệnh, 100% được truyền đủ 3 chu kỳ CF, có 90 người bệnh tham gia và giai đoạn hóa xạ trị đồng thời. Nên khi đánh giá độc tính của phác đồ trong giai đoạn hóa trị trước sẽ có 97 người bệnh, còn trong giai đoạn hóa xạ trị đồng thời chỉ có 90 người bệnh.

Độc tính của hóa chất tới hệ tạo huyết

Trong NC này chúng tôi thấy rằng: GĐ hóa trị trước: độc tính giảm hồng cầu chủ yếu độ I, II là 19,6%, không có giảm độ III, IV. Giảm Hgb chủ yếu là độ I, II (43,3%), giảm độ III 2,1%, không có độ IV.Giảm bạch cầu độ I, II là 25,7 %, độ III là 1% không có độ IV.Giảm bạch cầu hạt độ 1, II (39,2%), độ III (8.2%), độ IV (2,1%). Người bệnh giảm tiểu cầu độ I là 4,1%, độ IV là 1,0%. Không có độ II, III. Ở GĐ hóa xạ trị trị đồng thời: có 68,9% người bệnh giảm hồng cầu độ I, II, không có độ III, IV. Có 82,2% người bệnh giảm HgB độ

I,II. độ III 1,1, Không có IV. Giảm bạch cầu độ I, II là 71,1%, độ III là 1,1%. Không có độ IV. Giảm bạch cầu hạt độ I, II là 52,2%, độ III là 2,2%. Không có độ IV. Người bệnh giảm tiểu cầu độ I, II là 11,1%, độ III là 1,1%, độ IV là 1,1%.

Độc tính cấp ngoài hệ tạo huyết

Người bệnh chỉ gặp phải các độc tính trên gan thận ở mức độ I. Có 14,4% tăng ure sau hóa trị và sau hóa xạ trị đồng thời là 15,6%. Có 7,2% tăng creatinin sau hóa trị và 23,3% người bệnh tăng creatinin sau hóa xạ trị đồng thời. Có 1% người bệnh tăng AST sau hóa trị. Có 2,1% người bệnh tăng ALT sau hóa trị và 1,1% người bệnh tăng ALT sau hóa xạ trị đồng thời.

GĐ hóa trị trước: buồn nôn chủ yếu là độ I, độ II, độ III là 6,2%, độ IV là 4,1%. Nôn cũng chủ yếu là độ I, độ II, độ III là9,3%, độ IV là 2,1%. Viêm miệng độ I, II là 19,6%, không có độ III, IV. Ỉa chảy độ I, II là 19,6%, độ III là 7,2%, không có độ IV. Rụng tóc độ I, II là 97,9%, độ III là 2,1%, không có độ IV. Ở GĐ hóa xạ trị trị đồng thời: buồn nôn độ I, II là 46,7%, độ III là 5,2% không có độ IV. Nôn độ I, II là 32,2%, độ III là 3,3%, độ IV là 2,2%. Viêm miệng độ I, II là 92,2%, độ là III 2,2%, không có độ IV. Không có tiêu chảy từ độ I đến IV. Rụng tóc độ I, II là 53,3%, độ III 46,7%, không có độ IV. Độc tính lên da 100% là độ I, II không có độ III, IV. Độc tính lên niêm mạc độ I, II là 96,7%, độ III là 3,3%, không có độ IV. Độc tính lên tuyến nước bọt độ I, II (96,7%), độ III (3,3%), không có độ IV. Độc tính lên họng thực quản độ I, II (70,0%), không có độ III, IV. Độc tính lên thanh quản độ I, II là 94,3%, không có độ III, IV.

Biến chứng muộn

Về biến chứng da, không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ III, IV. Khi khám lại sau 6 tháng, đa số người bệnh gặp biến chứng da độ I, II (63,5%) và 36,5% người bệnh không gặp biến chứng da. Khi khám lại sau 12 tháng có 100% người bệnh gặp biến chứng da độ I, II. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng về da tại các thời điểm ($p < 0,05$).

Về biến chứng tổ chức dưới da, không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ IV. Khi khám lại sau 6 tháng, có 54,1% người bệnh bình thường và 45,9% người bệnh gặp biến chứng độ 1, 2. Khi khám lại sau 12 tháng, 100% người bệnh gặp biến chứng độ 1,2. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm ($p < 0,05$).

Về biến chứng niêm mạc, không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ III, IV. Khi khám lại sau 6 tháng tỷ lệ viêm niêm mạc độ I, II là 40%, sau 12 tháng viêm niêm mạc độ I, II chỉ còn 19,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm ($p < 0,05$).

Về biến chứng tuyến nước bọt chủ yếu là độ I, II. Độ III xuất hiện sau 12 tháng (16,9%), không có người bệnh nào gặp phải biến chứng độ IV. thời điểm sau 6 tháng độ I, II (84,7%) và sau 12 tháng là (73,1%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa mức độ biến chứng tại các thời điểm sau 6 tháng và sau 12 tháng.

Về biến chứng thực quản, có dưới 36,5% người bệnh gặp biến chứng độ I, không có người bệnh nào gặp biến chứng độ II, III, IV. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa tỷ lệ biến chứng tại các thời điểm sau 6 tháng và sau 12 tháng.

So sánh với một số NC trong và ngoài nước:

NC của Bùi Vinh Quang (2012) thấy độc tính cấp trên huyết học: Hạ bạch cầu độ I, II 55,4%, độ III, IV là 5,4%. Hạ bạch cầu hạt độ I, II 37,5%, độ III 5,4%. Hạ huyết sắc tố độ I 41,1%, độ II 7,1%, độ III 1,8%. Hạ tiểu cầu độ I,II là 12,5%. Độc tính cấp ngoài huyết học gồm: độc tính trên thận 5.4% chủ yếu là nhẹ, trên gan 10,7% chủ yếu độ I. Nôn độ I, II 53,9%. Viêm tuyến nước bọt độ I, II 89,3%, độ III 10,7%. Biến chứng da diện tia độ I, II 53,5%, độ III, IV 46,5%. Viêm niêm mạc miệng độ I, II là 59%, độ III, IV 41%. Biến chứng xạ mạn trên da độ I 51,8%, độ II 12,5%. Trên tuyến nước bọt độ I 76,8%, độ II 23,2% [22].

NC của Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) đánh giá độc tính của hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần cho ung thư vòm mũi họng GĐ III-IVb cho thấy độc tính huyết học cấp độ III, IV ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời 37,2%, thấp hơn so với nhiều NC khác như của NC Thâm Quyến là 62,6%, NCSQN01 của Singapore là 45%, NC 0099 cuar Mỹ là 76%, NCVGH của Đài Loan là 54%. Độc tính ngoài huyết học độ III là 37,2%. NC cũng ghi nhận, ở nhóm hóa xạ trị đồng thời, số người bệnh có độc tính muộn độ III, IV chiếm tỷ lệ 66,9% [88].

Ngô Thanh Tùng & CS (2014). GĐ hóa trị trước độc tính cấp trên huyết học, giảm bạch cầu chủ yếu là độ I chiếm 15,7%. Giảm bạch cầu hạt độ I là 19,1%, độ II 11,2%. Giảm Hb chủ yếu độ I chỉ 4,5%. Giảm tiểu cầu chỉ có 2 trường hợp độ I chiếm 2,2% 1 trường hợp độ II 1,1% . Độc tính cấp ngoài huyết học: tăng ure chỉ thấy độ I có 2 trường hợp 2,2%. Tăng creatinine, AST, ALT đều chỉ thấy 1 trường hợp tăng độ I cùng là 1,1%. Ở GĐ hóa xạ đồng thời độc tính cấp trên huyết học: Giảm bạch cầu độ I 27,6%, độ II 12,6%. Giảm bạch cầu hạt độ I 21,8%, độ II 19,5%. Giảm Hb độ I 11,2% độ II 1,1%. Giảm tiểu cầu độ I 1,1%, độ II và độ III đều là 2,2%. Biến chứng cấp ngoài huyết học: trên chức năng gan thận ít gặp và ở mức độ nhẹ: ure tăng độ I 1,1%, Creatinine tăng độ I 2,3%, độ II 1,1%, ALT tăng độ I 1,1%, AST tăng độ I 1.1%. Bỏng da độ I là 70,1%, độ II 21,8%. Viêm niêm mạc độ I 64,4%, độ II 19,5%, độ III 1,1%. Khô miệng độ I 62,1 %, độ II 25,3 %. Nôn độ I 44,8% độ II 4,6%. Biến chứng mạn tính: trong số 77 người bệnh được khám lại thấy biến chứng mạn tính trên da 14,1%, trên tuyến nước bọt 71,4% đều là độ I [90].

Bùi Công Toàn & CS (2016), ở GĐ hóa trị trước độc tính cấp trên huyết học: Giảm bạch cầu chủ yếu là độ I chiếm 27,1%. Giảm bạch cầu hạt độ I là 33,9%, độ II 10,2%. Giảm Hb chủ yếu độ I chỉ 8,5%. Giảm tiểu cầu chỉ có 2 trường hợp độ I chiếm 3,4% 1 trường hợp độ II 1,7%. Tăng ure chỉ thấy độ I có 4 trường hợp 6,8%. Tăng creatinine, AST, ALT đều chỉ thấy 1 trường hợp tăng độ I cùng là 1,7%. GĐ hóa xạ trị đồng thời gảm bạch cầu độ I 30,0%, độ II

13,5%, giảm bạch cầu hạt độ I 32,2%, độ II 16,9%, giảm Hb độ I 16,9% độ II 1,7%, giảm tiểu cầu độ I 1,7%, độ II và độ III đều là 3,4%. Biến chứng cấp lên chức năng gan thận ít gặp và ở mức độ nhẹ: ure tăng độ I 3,4%; Creatinine tăng độ I 3,4%; độ II 1,7%; AST tăng độ I 1.7%; ALT tăng độ I 1,7%, Bỏng da độ I là 86,4%, độ II 6,8% .Viêm niêm mạc độ I 76,3%, độ II 15,3%, độ III 8,5%. Khô miệng độ I 79,7%, độ II 13,6%. Nôn độ I 54,2% độ II 6,8%. Biến chứng mạn tính: Trong số những người bệnh được khám lại thấy biến chứng mạn tính trên da độ I 18,9%, trên tuyến nước bọt độ I 70,7%, độ II 12,0% [91].

Chua DT, Sham JS, Au GK (2004) thấy viêm niêm mạc độ III xảy ra ở 37%, và viêm da độ III xảy ra trong 11,5% trong khi xạ trị. Giảm bạch cầu trung tính độ III xảy ra ở 17% trong khi điều trị hóa xạ trị đồng thời, và giảm bạch cầu ở mức độ III, IV xảy ra ở 48,5% trong hóa trị liệu bổ trợ [70].

Al-Amro A & CS (2005, Saudi Arabia). Tỷ lệ độc tính cấp độ III và IV sau khi hóa trị bổ trợ trước như sau: thiếu máu 1% và 0%, giảm bạch cầu 8% và 4%, buồn nôn 27% và 0%, nôn 25% và 0% và viêm nhiễm 4% và 4% tương ứng. Các độc tính cấp độ III và IV cũng được ghi nhận trong quá trình trị liệu bằng hóa xạ trị đồng thời: thiếu máu 1% và 0%, giảm bạch cầu 31% và 4%, buồn nôn 35% và 0%, nôn 26% và 2%, viêm nhiễm 4% và 2%, viêm niêm mạc 49% và 0%, và phản ứng da lần lượt là 39% và 0% [71].

Mostafa E & CS (2006). Hoá trị cảm ứng với paclitaxel và cisplatin, tiếp theo là cisplatin và xạ trị đồng thời điều trị UTVMH tiến triển tại chỗ tại vùng. Thấy độc tính độ III, IV: 25% thiếu máu, viêm niêm mạc 22%, nôn mửa 20%, trong hóa trị trước. Viêm niêm mạc 36%, viêm da 28%, buồn nôn, nôn đều là 14% là các độc tính nhiều nhất độ III và IV trong suốt quá trình hóa xạ trị đồng thời [72].

Ponzanelli A & CS (2008) thấy rằng độc tính từ hóa trị liệu cảm ứng là viêm niêm mạc cấp III hoặc IV (2%), III / IV buồn nôn / nôn mửa (22%), độc tính huyết học cấp III hoặc IV (6%). Độc tính do xạ trị xen kẽ là viêm niêm

mạc cấp III hay IV (30%), III / IV buồn nôn / nôn mửa (III) hoặc IV (8%), độc tính huyết học cấp III hoặc IV (24%) [74].

Xie FY & CS (2009-Trung Quốc), cho kết quả độc tính chủ yếu của hóa trị trước là độc tính huyết học; các độc tính chính của hóa xạ trị đồng thời là độc tính huyết học và viêm niêm mạc. Tỉ lệ xuất hiện của giảm bạch cầu hạt độ III, IV và giảm bạch cầu độ III, IV ở nhóm TP cao hơn ở nhóm DDP ($p < 0,05$) [75].

Kong L & CS (2010, Thượng Hải-Trung Quốc) thấy tỷ lệ biếng ăn / nôn ở mức độ III, IV trong GĐ hóa trị trước lần lượt là 55,9% và 16,9%. Tỷ lệ tương ứng là 11,9% và 23,7% trong suốt quá trình hóa xạ trị đồng thời. Viêm niêm mạc độ III, IV bong tróc da và khô miệng xảy ra lần lượt là 6,8%, 44,1% và 27,1% người bệnh. Không có tử vong do điều trị [77].

Bae WK & CS (2010, Hàn Quốc) thấy giảm bạch cầu hạt (9,1%), và buồn nôn (9,1%) là những triệu chứng nặng nhất (độ III, IV) trong hóa trị bổ trợ trước, và viêm niêm mạc (39,4%), mệt mỏi (15,2%) và buồn nôn (9,1%) là những độc tính phổ biến nhất (độ III, IV) trong suốt quá trình hóa xạ trị [78].

Zhong YH & CS (2013, Vũ Hán - Trung Quốc). Giảm bạch cầu trung tính (37,0%) và nôn mửa (28,3%) là những độc tính cấp độ III, IV phổ biến nhất trong GĐ hóa trị bổ trợ trước. Trong khi viêm niêm mạc (30,4%), khô miệng (30,4%) và tổn thương da do tia xạ (21,7%) là độc tính cấp trong quá trình hóa xạ trị đồng thời. Khô miệng (73,9%), khó nuốt (56,5%), mất nghe (30,4%) và phản ứng trên da (21,7%) là những tác dụng muộn độ I, II. Không có độc tính muộn ở độ III, IV [84].

Như vậy qua sự so sánh ở trên thì trong NC của chúng tôi tỷ lệ xuất hiện các độc tính nặng đã thấp hơn rất nhiều so với các NC trước, đặc biệt là khi so sánh với các phác đồ phối hợp đa hóa chất và hóa chất liều cao. Nhưng nó cũng khá tương đồng với các NC gần đây theo các phác đồ của FNCA. Ở NC của chúng tôi cũng như các NC mới đây theo hướng dẫn của FNCA thấy các độc tính chủ yếu là độ I, II hiếm khi xuất hiện độ III, độ IV. Sự khác biết này có lẽ do cách phối hợp khác nhau giữa các phác đồ và chứng tỏ có sự vượt trội của phác đồ này.

Bảng 4.4. So sánh độc tính cấp huyết học nặng giữa một số NC

Tên NC	GĐ bệnh	Phác đồ	Số người bệnh	Độc tính độ 3,4 cộng gộp
Al-Sarraf RTOG 9117 (1990)	III-IV	CISPLATIN-XT (CISPLATIN 100mg/m2 mỗi 3 tuần)	27	76%
VGH (Đài Loan) 12/98 – 4/99	III, IV	CISPLATIN/5-FU – XT	141	54%
Quảng Châu 1/01 – 1/03	III, IV	Oxa mỗi tuần-XT	59	39%
NC 0099 5/89 – 12/95	III, IV	CISPLATIN-XT ->CISPLATIN/5FU	78	76%
SQN01 (Singapore) 9/97 – 5/03	III, IV	CISPLATIN-XT ->CISPLATIN/5FU	111	45%
Thâm Quyến AJCC Lần thứ 5 7/02 – 9/05	III, IV	CISPLATIN/tuần-XT ->CISPLATIN/5FU	158	62,6%
Đặng Huy quốc Thịnh (2012)	III-IVb	CISPLATIN-XT (30mg/m2/tuần)	121	37,2%
Bùi vinh Quang (2007-2009)	III-IV	HXT theo NCCN guiline	98	12,2%
Bùi Công Toàn, Ngô Thanh Tùng, Phạm Tiến Chung [90] (2014)	III-IVb	NPC III	89	2,2%
Bùi Công Toàn, Ngô Thanh Tùng, Phạm Tiến Chung [91] (2016)	III- IVb	NPC III	59	3,4%
NC này	III-IVb	NPC III	97	10,7%

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 97 người bệnh UTVMH GĐ III, IVb (N2,3 M0) có mô bệnh học là ung thư biểu mô không biệt hóa vào điều trị tại bệnh viên K trung ương từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 11 năm 2015 bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Về hiệu quả điều trị của phác đồ. Chúng tôi thấy phác đồ có tỷ lệ hoàn thành phác đồ điều trị tốt: 100% người bệnh hoàn thành 3 chu kỳ hóa tri trước, 100% người bệnh được xạ trị đủ liều 70Gy vào u và hach cổ di căn. Có 87,7% người bệnh hòan thành ít nhất 4 tuần hóa xạ trị đồng thời, 73,2 % người bệnh hoàn thành 6 tuần hóa xạ trị. Tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và không bệnh 3 năm, 5 năm cao: Ngay sau điều trị đáp ứng hoàn toàn tại u là 86,6%. tại hạch là 78,4%. Sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời 3 tháng đáp ứng hoàn toàn chung là (84,6%). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 84,6%, 5 năm đạt 76,3%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm đạt 82,4%, 5 năm đạt 68,5%. Tỷ lệ tái phát, di căn giảm: Tỷ lệ tái phát là 12,4%, tỷ lệ di căn là 16,5 %. Thời gian trung bình phát hiện tái phát là 29,7 ± 21,8 tháng, thời gian trung bình phát hiện di căn là 25,8 ± 18,5 tháng. Qua phân tích đơn biến chúng tôi thấy các yếu tố: Nhóm tuổi, chỉ số toàn trạng, mức độ hoàn thành phác đồ, đáp ứng điều trị là các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi phân tích hồi quy đa biến Cox chúng tôi thấy, đáp ứng chung sau điều trị là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) đối với thời gian sống thêm 3 năm và 5 năm sau điều trị.

Về độc tính của phác đồ, Chúng tôi thấy độc tính của phác đồ ở mức độ nhẹ và tỷ lệ thấp thể hiện: **Độc tính lên hệ tạo huyết:** GĐ hóa trị trước: giảm Hgb độ III 2,1%, giảm bạch cầu độ III là 1%, giảm bạch cầu hạt độ III (8,2%), độ IV (2,1%), giảm tiểu cầu độ IV(1,0%). Ở GĐ hóa xạ trị trị đồng thời: gảm bạch cầu độ III là 1,1%, giảm bạch cầu hạt độ III là 2,2%, giảm tiểu cầu độ III là

1,1%, độ IV là 1,1%. **Độc tính ngoài hệ tạo huyết**: GĐ hóa trị trước, tăng ure độ I là 14,4%, tăng creatinin độ I là 7,2%, 1% người bệnh tăng AST, 2,1% tăng ALT độ I, buồn nôn độ III là 6,2%, độ IV là 4,1%, nôn độ III là 9,3%, độ IV là 2,1%, rụng tóc độ III là 2,1%, ia chảy độ III là 7,2%; GĐ hóa xạ trị đồng thời: tăng ure độ I là 15,6%, tăng creatinin độ I là 23,3% và 1,1% người bệnh tăng ALT độ I, buồn nôn độ III là 5,2%, nôn độ III là 3,3%, độ IV là 2,2%,viêm miệng độ III (2,2%), rụng tóc độ III (46,7%), viêm niêm mạc độ III (3,3%), viêm tuyến nước bọt độ III (3,3%). **Biến chứng mạn tính,** sau 6 tháng: biến chứng da độ I, II (63,5%); tổ chức dưới da độ I, II (45,9%); viêm niêm mạc độ I (40,0%); biến chứng tuyến nước bọt độ I, II (84,7%); biến chứng thực quản độ I (36,5%); Sau 12 tháng: biến chứng trên da độ I, II(100%); tổ chức dưới da độ I, II (100%); viêm niêm mạc độI (19,3%); biến chứng tuyến nước bọt độ I, II (83,2%), độ III (16,8%); biến chứng thực quản độ I (32,5%).

KIẾN NGHỊ

Phác đồ hóa xạ trị có hóa trị trước tiếp theo sau là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp mỗi tuần trong 6 tuần điều trị cho người bệnh UTVMH GĐ III, IVb (N2,3 M0) có typ mô bệnh học là typ III nên được áp dụng rộng rãi trong các cơ sở điều trị tại Việt Nam nhằm giúp nâng cao kết quả điều trị, kéo dài thời gian sống thêm, giảm tỷ lệ tái phát, di căn, đồng thời giảm nhẹ độc tính trong quá trình điều trị.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1 Phạm Tiến Chung, Ngô Thanh Tùng, Bùi Công Toàn (2017). Độc tính cấp của phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho người bệnhung thư vòm mũi họng GĐ III, IV(N2,3M0) tại bệnh viện K từ tháng 9.2011 đến tháng 11 .2015. *Tạp chí Y Học Thực Hành Việt Nam,* số11 (1065) tháng 11 năm 2017, 160-163.

2 Phạm Tiến Chung, Ngô Thanh Tùng (2017). Thời gian sống thêm của người bệnhung thư vòm mũi họng GĐ III, IV(N2,3M0) được áp dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước tại bệnh viện K từ tháng 9.2011 đến tháng 11. 2015**.** *Tạp chí Y Học Thực Hành Việt Nam,* số12 (1065) tháng 12 năm 2017, 10-12.

3 Phạm Tiến Chung, Ngô Thanh Tùng (2018). Kết quả điều trị của phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III, IV (N2,3M0) tại Bệnh viện K từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 11 năm 2015. *Tạp chí Y Học Thực Hành Việt Nam,* số 3 (1068) tháng 3 năm 2018, 55 - 58.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1 Boral LA (2000), Principles of Chemotherapy, in: Gunderson LL and Teer EJ, editors, *Clinical Radiation Oncology*, 1st edition, Churchill Livingstone, New York, 130 - 140.

2 Lee AW, Sze WM (2005). Treatment results for NPC in the modern era: the Hong Kong experience, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61,1107-1116.

3 Ma BB, Hui EP, Chan AT (2008). Systemic aroach to improving treatment outcome in nasopharyngeal carcinoma: current and future directions, *Cancer Sci 99:* 1311 – 1318.

4 Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG,et al (1996) Superiority of chemoradiotherapy vs radiotherapy radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC), Preliminary results of intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15: abstract 882.

5 Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al (2001) Superiority of five year survival with chemoradiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer (NPC), Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) phase III study: final report *Proc Am Soc Clin Oncol* 15: Abstract 905.

6 Al-Sarraf M, Pajak TF, Cooper JS, et al (1990) Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology Group study, *J Clin Oncol* 8 (8), 1342 – 1351.

7 Baujat B, Audry H, Bourhis, et al (2006) Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: updated data of meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(2), 58-63. Bedwineck JM, Perez CA (1987), Carcinoma of the Nasopharynx, in: Perez .

8 Chan AT, Teo pM, Ngan RK (2002). Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone inlocoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression free survival analysis of a phase III randomized trial, *J Clin Oncol* 20,2038-2044.

9 Chan AT, Leung SF (2005). Overall surival after concurrentcisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advancedNPC, *J Natl Cancer Inst* 97,536-539.

10 Chen Y, Liu MZ. Liang SB, et al (2008) Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 (5), 1356 – 1364.

11 Clin OncolJ (1998) AprChemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: *phase III randomized Intergroup study 0099*. 16(4),1310-7.

12 Chua DT (2002), CoNComitant chemo-irradiation for stage III - IVnasopharyngeal carcinoma in Chinese patients: Results of a matched Cohort analysis, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 53 (2), 334 - 343.

13 Jin Ching Lin (2010) Prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma, in L.W.Bady, H. P. Heilmann, M.Molls, C.Nieder, editors, *Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management,* 1st edition, Springer,95-129.

14 Chan AT, Teo PML, Kgan RK, et al (2002), Concurrent chemotherapy-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: progression-free survival analysis of a phase III randomized trial. *J Clin Oncol. 2002 Apr 15*; 20 (8): 2038-44.

15 Chen Y, Liu MZ, Liang SB, et al (2008). Preliminary results of a prospective randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in endemic regions of China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* **7**:1356–64.

16 Langendijk JA, Leemans Ch.R, Buter J, et al (2004),The Additional Value of Chemotherapy to Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis of the Published Literature. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4604-12.

17 Thephamongkhol K, Zhou J, Browman G, et al (2004), Chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of 78 randomized controlled trials (RCTs) from English and non-English databases (abstr). *J Clin Oncol*. 2004; 22: 5522.

18 Tatsuya Ohno M.D., Dang Huy Quoc Thinh M.D., et al (2009), Radiotherapy concurrently with weekly cisplatin followed by adjuvant chemotherapy for N2-3 nasopharyngeal cancer. *Multicenter trial of the Forum for Nuclear Cooperation in Asia (FNCA)* 1, 3.

19 Khoury GG, Paterson ICM (1987) Nasopharyngeal carcinoma: a review of cases treated by radiotherapy and chemotherapy, *Clin Radiol* 38: 17- 20.

20 Kong L , Zhang YW, Hồ CS, Guo Y (2010). Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma.*Chin J Cancer,*29(5),551-5

21 Mould RF, Tai THF (2002),Nasophagryneal carcinoma: treatments and outcomes in the 20th century. The Bristish journal of radiology, 75, 307- 339.

22 Bùi Vinh Quang (2012),*NC điều trị ung thư vòm họng GĐ III, IV(M0) băng phối hợp hóa - xạ trị gia tốc ba chiều theo hình dạng khối u,*Luận án tiến sĩ y học- Ung thư học. Trường đại học Y Hà Nội.

23 Netter FH (1995), Atlas of Human Anatomy, CIBA, New Jersey, 46-74.

24 Li JC, Mayr NA, Yuh WT (2006). Cranial nerve involvement in NPC: response to radiotherapy and its clinical impacts, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115,340-345.

25 Lee AW, Poon YF, Foo W, et al (1992), Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treating during 1976 - 1985: Overall survival and patterns of failure, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 261 – 270.

26 Choa A, Gibb AG (1991). Nasopharyngeal carcinoma, eds Van Hasselt CA, Gibb GA. Hong Kong: The Chinese University Press, 6.

27 Brady LW, Heilmann, et al (2010), *Nasopharyngeal cancer: Multidisciplinary Management.* Springger.

28 Chong VFH, Fan YF (1998) Nasopharyngeal carcinoma. Semin Ultrasound CT MR 19:449–462

29 Cellai E, Olmi P, Chiavacci A, et al (1990) Computed tomography in nasopharyngeal carcinoma – part II: impact on survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:1177–1182

30 Chong VFH, Fan YF, Khoo JBK (1996) Nasopharyngeal carcinoma with intracranial spread: CT and MRI characteristics. J Comput Assist Tomogr 20:563–639

31 Chong VFH, Ong CK (2008) Nasopharyngeal carcinoma. Eur J Radiol 66:437–447

32 Emami B, Sethi A, Petruzzelli GJ (2003) Infl uence of MRI on target volume delineation and IMRT planning in nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57: 481–488

33 Shiau YC, LiuFY, et al (2003) Using thallium-2001 SPECT to detec recurrent or residual nasopharygeal carcinoma after radiotherapy in patients with indeterminate CT findings. Head neck. 2003 Aug; 25(8): 645-8.

34 Tai CJ, Shiau YC, Wang JJ et al (2003). Detection of recurrent or residual nasopharygeal carcinomas after radiotherapy with technetium-99m tetrofosmin singe photon emission computed tomography and comparison with computed tomography- a prelimitary study. Cancer Invest 2003;24(4):536-41

35 Nishioka T, Shiga T et al (2002), Image fusion betweem 18 FDG-PET and MRI/CT for radiotherapy planning of oropharygeal and nasopharygeal carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jul 15; 53(4):1051-7.

36 Zheng XK, Chen LH et al(2007) Influence of FDG-PET on computed tomograpy- based radiotherapy planning for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys; 69(5):1381-8.

37 Bonner AJ (2000), Nasopharyngeal Carcinoma, in: Gunderson LL and Teer EJ, editors, *Clinical Radiation Oncology*, 1st edition, Churchill Livingstone, New York, 471 - 485.

38 Cvitkovic E (1995), Undifferentiated Nasopharyngeal Cancer (UCNT), Current diagnostic and Therapeutic Aspects, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 32 (3), 859 - 877.

39 Lapeyre M (2001), *Techniques d'irradiation des cancers de la tête et du cou,* Centre Alexis Vautrin, NaNCy, FraNCe.

40 Failed LS (2000), Tree dimensional Conformal Radiation Therapy, in: Gunderson LL and Teer EJ, editors, *Clinical Radiation Oncology*, 1st edition, Churchill Livingstone, New York, 236 - 243.

41 Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al (2006) Prelinimary results of a randomized study (NPC-9902 trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or acclerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66 (1), 142 -151.

42 Miller E, Beleites E(2000) The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx, *Rhinology* 38,208-211.

43 Bedwineck JM, Perez CA (1987), "Carcinoma of the Nasopharynx", in: Perez CA, Brady LW, editors, *Principles and Practice of Radiation Oncology,* JB LiiNCott company, Philadelphia, 479 - 498.

44 Cooper JS (2005), Late effects of Radiation therapy in the head and neck region, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31 (5), 1141 - 1164.

45 Al - Kourany K, Crissman J, Ensley J, et al (1988) Excellent response to cisplatin- platinum-based chemotherapy in patients with recurrent or previously untreatedadvanced nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 11 (4), 427-430.

46 Langendijk JA, Leemans C, Buter J, et al (2004) The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta - analysis of the published literature, *J Clin Oncol* 22: 4604 – 4612.

47 Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al (2007) Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advancednasopharyngeal cancer: radomised, non-inferiority, open trial, *Eur J Cancer,* 43 (9), 1399 – 1406.

48 Freyer G, Bossard N, romestating P, et al (2001) Addition of oxaliplatin to continuous fluorouracil, l-folinic acid, and coNComitant radiotherapy in rectal cancer: the Lyon R 97 - 03 phase I trial, *J Clin Oncol* 19 (9), 2433 - 2438.

49 Vũ Văn Vũ (2004), Đại cương hoá trị ung thư đầu - cổ, trong: Nguyễn Chấn Hùng, chủ biên, *Ung bướu học nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, TP HCM, xuất bản lần 1, 207 - 223.

50 Jun Ma, Sumei Cao (2010),The epidemiology of nasopharyngeal carcinoma, in: L.W.Bady, H. P. Heilmann, M.Molls, C.Nieder, editors, *Nasopharyngeal cancer multidisciplinary management,* 1st edition, Springer,1-6.

51 Bachouchi M, Cvitkovic E, Azli N, et al (1990) High complete response in advanced nasopharyngeal carcinoma with bleomycin, epirubicin, and cisplatin before radiotherapy, *J Natl Cancer Inst* 82(7), 616-620.

52 Hong RL, Ting LL, Ko JY, et al (2001) Induction chemotherapy with mitomycin, epirubicin, cisplatin, fluorouraci, and leucovorin followed by radiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma, *J Clin Oncol* 19 (23), 4305 – 4313.

53 Chang CC, Chen MK (2002) The effect of primary tumor volumes in advancedT-stage nasopharyngeal tumors, *Head and Neck* 24,940-946.

54 054Chua DT, Ma J, Sham JS, et la (2005) Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials, *J Clin Oncol* 23 (6), 1118- 1124.

55 Chua DT (2002), Control of metastasis after induction chemotherapy and radiotherapy for NPC, *Head and Neck*, (24), 350 - 360.

56 Forastiere A (2004), Is there a new role for induction chemotherapy in the treatment of head and neck cancer*, Journal of the Nation Cancer Institute*, 96 (22), 1647 - 1649.

57 Lewin F (1997), Neoadjuvant chemotherapy with Cisplatin and 5 - Fluorouracil in advanced Squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study, *Radiotherapy and Oncology*, (43), 23 – 28.

58 Chan AT, Teo PM, Leung TW, et al (1995) A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definite radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma, *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 569 – 577.

59 Chua DT, Sham JS, Choy D, et la (1998) Preliminary report of the Asian- Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharynxgeal carcinoma, *Asian- Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study GroupCancer* 83 (11), 2270-2283.

60 Hareyama M (2002), A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant Chemotherapy with Radiotherapy alone in patients with advanced NPC, *Cancer*, (94), 2217 – 2223.

61 Hong S (1999), Neoadjuvant chemotherapy and Radiotherapy compared with Radiotherapy alone in advanced NPC, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (45), 901 – 905.

62 Ma J, Mai HG, Hong MH, et al (2001) Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngel carcinoma, *J Clin Oncol* 19,1350 – 1357.

63 Lin JC, Jan JS, Hsu CY (1997) Pilot study of concurrent chemotherapy and radiotherapy for stage IV nasopharyngeal cancer, *Am J Clin Oncol* 20 (1), 6 – 10.

64 Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al (2003) Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versusradiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival, *J Clin Oncol* 2003 Feb 15; 21(4), 631 – 637.

65 Lin JC (2003), Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: Positive effect on Overall and Progression-free Survival, *Journal of Clinical Oncology*, 21 (4), 631 - 637.

66 Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al (2006 Feb) Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck, *N.Engl J Med*. 9; 354 (6), 567 – 78.

67 Liu MT (2002), Prognostic factors affecting the outcome of nasopharyngeal carcinoma, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 33 (10), 501 - 508.

68 Johnson FM, Garden A, Palmer JL, et al (2004) A phase II study of docetaxel and carboplatin as neoadjuvant therapy for nasopharyngeal carcinoma with early T status and advanced N status,*Cancer* 100 (5), 991 – 998.

69 Heng DM, Wee J, Fong KW, et al (1999) Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma,*Cancer* 86 : 1912 – 1920.

70 Chua DT, Sham JS, Au GK et al (2004) "A concurrent chemoirradiation with cisplatin followed by adjuvant chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, and leucovorin for stage IV nasopharyngeal carcinoma.*Head Neck*. 2004 Feb;26(2):118-26.

71 Al-Amro A, Al-Rajhi N, Khafaga Y, et al (2005). "Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiation therapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma.*Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jun 1;62(2):508-13.

72 Mostafa E, Nasar MN, Rabie NA, et al (2006). "Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma.*J Egypt Natl Canc Inst*. 2006 Dec;18(4):348-56.

73 Hu QY, Liu P, Wang L,et al (2007-Chinese). "Concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy for stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma*Ai Zheng*. 2007 Apr;26(4):394-7.

74 Ponzanelli A, Vigo V, et al (2008). “Induction chemotherapy followed by alternating chemo-radiotherapy in non-endemic undifferentiated carcinoma of the nasopharynx: optimal compliance and promising 4-year results.*Oral Oncol.* 2008 Aug;44(8):767-74.

75 Xie FY, Zou GR, et al(2009-Chinese). “Induction chemotherapy with docetaxel plus cisplatin (TP regimen) followed by concurrent chemoradiotherapy with TP regimen versus cisplatin in treating locally advanced nasopharyngeal carcinoma.*Ai Zheng.* 2009 Mar;28(3):279-85.

76 Lee CC, Chu ST, Chou P, et al (2009). “Concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy for high-risk nasopharyngeal carcinoma.*Auris Nasus Larynx.* 2009 Dec;36(6):688-94.

77 Kong L, Zhang YW, et al (2010). “Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma.*Chin J Cancer.* 2010 May;29(5):551-5.

78 Bae WK, Hwang JE, Shim HJ, et al (2010). “Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-FU induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal cancer.*Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Feb;65(3):589-95.

79 Park KH, Kim JS, Park Y et al (2010). “Concurrent chemoradiation followed by adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in Korea.*Cancer Chemother Pharmacol.* 2010 Sep;66(4):643-51.

80 Lee AW, Tung SY, Chua DT et al (2010). “Randomized trial of radiotherapy plus concurrent-adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma.*J Natl Cancer Inst*. 2010 Aug 4;102(15):1188-98.

81 Chen QY, Wen YF, et al (2011). " Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial.*J Natl Cancer Inst*. 2011 Dec 7;103(23):1761-70.

82 Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H, et al(2012). "Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma.*Anticancer Res*. 2012 Feb;32(2):681-6.

83 Kong L, Hu Cet al (2013). "Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: interim results from 2 prospective phase 2 clinical trials.*Cancer*. 2013 Dec 1;119(23):4111-8.

84 Zhong YH, Dai J et al (2013). "Phase II trial of neoadjuvant docetaxel and cisplatin followed by intensity-modulated radiotherapy with concurrent cisplatin in locally advanced nasopharyngeal carcinoma.*Cancer Chemother Pharmacol.* 2013 Jun;71(6):1577-83.

85 Bossi P, Orlandi E (2011). "Docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil-based induction chemotherapy followed by intensity-modulated radiotherapy concurrent with cisplatin in locally advanced EBV-related nasopharyngeal cancer.*Ann Oncol*. 2011 Nov;22(11):2495-500

86 Zheng J, Wang G, Yang GY (2010). "Induction chemotherapy with nedaplatin with 5-FU followed by intensity-modulated radiotherapy concurrent with chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma.*Jpn J Clin Oncol*. 2010 May;40(5):425-31.

87 Trần Hùng (2010), *Đánh giá kết quả bước đầu hóa xạ trị cho người bệnhung thư vòm mũi họng GĐ IIB-IVB tại bệnh viện K năm 2007.* Luận văn thạc sỹ y học- Ung thư học. Trường đại học Y Hà Nội.

88 Đặng Huy Quốc Thịnh (2012),*Hóa-xạ trị đồng thời carcinôm vòm hầu GĐ tiến xa tại chỗtại vùng*, Luận án tiến sỹ -Ung thư học. Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.

89 Ngô Thanh Tùng & CS (2014) Đánh giá kết quả của phác đồ hóa xạ trị đồng thời với hóa chất bổ trợ trước cho người bệnhung thư vòm họng GĐ III, IV (N2,3) tại BV K từ tháng 11.2011 đến tháng 12.2013.*Tạp chí ung thư học Việt Nam* số 2. 635-643.

90 Ngô Thanh Tùng, Trần Hùng, & CS (2014), Đánh giá sống thêm 3 năm ở người bệnhung thư vòm họng (N2-3,M0) điều trị phác đồ hóa trị trước và hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện K từ 3.2011 đến 10.2014, *Tạp chí ung thư hoc Việt Nam, số 2 tháng2/2014*. 329-334.

91 Bùi Công Toàn & CS (2016), Đánh giá kết quả bước đầu phác đồ hóa xạ trị đồng thời với hóa trị trước cho người bệnhung thư vòm mũi họng GĐ III, IV(N2,3M0) tại bệnh viện đa khoa tỉnh Phú thọ từ tháng 12.2014 đến tháng 6.2016, *Tạp chí ung thư hoc Việt Nam, số 3 tháng 12/2016*. 65-70.

92 Beveridge RA (2003), Cancer Chemotherapy Regimens and associated adverse events, 4th edition, Amgen, New York, 1 – 4.

93 Hoàng Xuân Khoáng (1984), Phân loại tổ chức học trên 2759 trường hợp ung thư vòm họng tại bệnh viện ung thư 1968-1982. *Tạp chí y học thực hành*, số 4, 7-8. 27.

94 Phạm Thụy Liên (1984) Một vài đặc điểm dich tễ học của bệnh ung thư vòm họng ở miền bắc Việt Nam. *Tạp chí y học thực hành chuyên đề ung thư vòm mũi họng,* số 4 tháng 7-8, 1-5.

95 Nguyễn Chấn Hùng (2001), Thuốc lá và bệnh ung thư, *Y học TP Hồ Chí Minh,* phụ bản chuyên đề ung bướu học, 5 (4), 1 - 5.

96 Phạm Chí Kiên (2003), Điều trị ung thư vòm hầu, *Luận án chuyên khoa cấp II- Ung thư học*, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.

97 Trần Hữu Tước (1958), Góp phần NC ung thư vòm mũi họng.*Tạp chí y học thực hành số 9*, 9-17.

98 Nguyễn Hữu Thợi (1995), *NC xây dựng phác đồ điều trị ung thư họng qua điều trị 458 người bệnhtừ 1983-1993 tại bệnh viên K.* Luận án phó tiến sỹ khoa học y dược. trường Đại học Y Hà Nội.

99 Nguyễn Bích Thảo & CS (2014), Đánh giá kết quả điều trị bệnh ung thư vòm họng tại bệnh viện đa khoa tỉnh phú thọ từ 10/2011 đến tháng 10/2013. *Tạp chí ung thư hoc Việt Nam, số 3 tháng 12/2014*, 87-93.

100 Ngô Thanh Tùng (2001), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả xạ trị ung thư biểu mô không biệt hóa vòm họng tại bệnh vện K GĐ 93-95*. Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

101 Phạm Chí Kiên (1995)*, Tổng kết điều trị ung thư vòm hầu tại Trung Tâm Ung Bướu TP HCM từ năm 1985 - 1992*,Luận văn chuyên khoa cấp I- Ung thư học, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.

102 Trần Quang Thuận (1998), Nhận định bước đầu điều trị 116 trường hợp ung thư vòm hầu GĐ tiến xa bằng hoá trị cảm ứng và xạ trị, *Y học TP Hồ Chí Minh*, phụ bản chuyên đề ung bướu học, 2(3), 148 - 153.

103 Ang K Kian, Kaanders Johannes, Peters Lesterj (1994), Radiotherapy for head and neck cancers: Indications and techniques, 51-58.

104 Trần Hữu Tuân (1984),Những hình thái lâm sàng ung thư vòm mũi họng thường gặp ở Việt Nam. *Tạp chí y học thực hành số 4.* 4-12.

105 Perez Carlosa and Brady's (2008) *Principles and practice of radiation Oncology*, 5th edition Liincott Williams and Willkins, 821-885.

106 Lê Chính Đại (2004), Kết quả bước đầu của việc sử dụng hóa trị liều thấp phối hợp đồng thời với xạ trị bệnh ung thư vòm mũi họng GĐ III-IV tại BV K (2002-2003), trong *Y học thực hành*, Bộ y tế xuất bản, 56-62.

107 Lee AW, Foo W, Law SC et al (1997),Nasophagyngeal carcinoma: Presenting symptoms and duration before diagnosis. *Hongkong Med J,* 3, 355-361.

108 Võ Tấn (1984) Tổng kết lâm sàng qua 85 trường hợp ung thư vòm mũi họng gặp tại khoa tai mũi họng bệnh viện Chợ Rẫy. *Tạp chí y học thưc hành chuyên đề unt hư vomg mũi họng,* số tháng 7-8.10-12.

109 Ang K K, sanguineti G, Tuker SL et al (1999), Prognostic factors of nasophagyngeal cancer treated by radiotherapy alone MD Anderson cancer centrer experieNCe. Workshop on Nasophagyngeal cancer, February 11-14, 88-90.

110 Ng SH, Chang JT, Chan SC, et al (2004), Nodal metastases of nasophagyngeal carcinoma: parttern of disease on MRI and FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging 31*, 1073-1080.

111 Mao YP, Liang SB, Liu LZ, et al (2008), The N staging system in nasophagyngeal carcinoma with radiotherapy Oncology group guidelines for limph note levels based on magnetic resonaNCe inmaging. *Clin cancer Res 14*, 7497-7503.

112 Leung SF, Tsao SY, Teo P, et al (1990), Cranial nerve involvement by nasophagyngeal carcinoma: response to treatment and clinical significaNCe. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2, 138-141.

113 Lee AW, Law SC, Ng SH et al (1992), Retrospective analysis of 5037 patients with nasopharyngeal carcinoma treating during 1976 - 1985: Late complications following megavoltage irradiation. *Br-J-Radiol. Oct;*65 (778), 918-28.

114 Chang JT, Lin CY, Chen TM (2005). Nasopharyngeal carcinoma with cranial nerve palsy: the importaNCe of MRI for radiotherapy, *Int J Radiat OncolBiol Phys,* 63,1354-1360.

115 Nguyễn Sào Trung (1992),Bướu của đường hô hấp tiêu hóa trên, trong: Nguyễn Sào Trung, Nguyễn Chấn Hùng, chủ biên, *Bệnh học ung bướu cơ bản*, Trung tâm đào tạo và bồi dưỡng cán bộ y tế TP HCM, 29-44.

116 Chen HC (1978), Histological typing of Nasopharyngeal Carcinoma, in: Thé de G, editor, *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*, 1st edition, IARC, Lyon, 3 – 9.

117 Fletcher DM. (2007), Nasopharynx, Diagnostic Histopathology of tumor, Churchill Livingstone Elsevier, 3th edition, 83-150.

118 Bùi Vinh Quang (2004) *NC đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng bằng máy gia tốc tại bệnh viện K từ năm 2001-2004.* Luận văn Thạc sỹ y học trường, Đại học Y Hà Nội.

119 Wee J, Tan EH, Tai BC, e al (2005),Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/ International Union against Cancer stage III and IV nasophagyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol,* 20, 23(27), 6730-8.

120 Al Amro A, Al Rajhi N, Khafaga Y et al, (2005), Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy in locally advanced nasophagyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1;62(2), 508-13.

121 Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al (2005) Prelinimary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally advancednasopharyngeal carcinoma:(NPC-9901 trial) by the Honkong Nasophagyngeal Cancer Study Group.*J Clin Oncol. 2005 Oct 1;23* (28), 6966-75.

122 Al-Sarraf M, LeBlaNC M, Giri PG et al (1998), Chemotherapy versus Radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099.*J Clinl Oncol.* 16 (4), 1310 – 7.

123 Lee AW, Poon YF, Foo W, et al (1993), Retrospective analysis of patients with nasopharyngeal carcinoma treated during 1976 - 1985: survival after local recurreNCe. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 26(5), 773-82.

124 Fu KK, Hwang JM, Phillips TL (1999), Reirradiation of locally recurrent nasophagyngeal carcinoma Worshop on Nasophagyngeal cancer, February 11-14. 173-188.

125 Huang CJ, Leung SW, Lian SL et al (1996), Patterns of distan metastases in nasophagyngeal carcinoma. *Kao- Hsiung-I-Hsueh-Tsa-Chih*. 12(4), 299-34.

126 Kwong DL, Sham JS, Choy D, (1994),The effect of locoregional control on distant metastatic dissimination in carcinoma of the nasopharyx: an analysis of 1301 patients. *Int Radiat Oncol Biol Phys,* 30(5), 1929-36.

Phụ lục

Bảng 1: Đánh giá độc tính cấp huyết họctheo CTCAE

	Độ 1	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**
Hb (g/dl)	> 10g/dl	10 -8g/dl	8 - 6,5g/dl	<6,5g/dl
Bạch cầu	> 3000/mm^3	3000 -2000/mm^3	2000 -1000/mm^3	<1000/mm^3
BC hạt	> 1500/mm^3	1500 -1000/mm^3	1000 -500/mm^3	<500/mm^3
Tiểu cầu	>75000/m^3	75000-50000/mm^3	50000-25000/mm^3	<25000/mm^3

Độc tính ngoài huyết học.

Độc tính với gan thận

Độc tính	Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
SGOT	BT	< 2,5 BT	2,6 - 5BT	5,1- 20BT	> 20BT
SGPT	BT	< 2,5 BT	2,6 - 5BT	5,1- 20BT	> 20BT
Ure	< 7,5	7,6 -10,9	11-18	> 18	> 18
Creatinine	BT	<1,5 BT	1,5 - 3 BT	3,1- 6BT	> 6BT

Tác dung không mong muốn khác

Độc tính	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Viêm da	Hơi đỏ da, tróc vẩy khô	Đỏ da trung bình nhiều, tróc vẩy ẩm ướt, nhất là ở các nếp gấp, phù nề nhiều vùng da xung quanh	Tróc vẩy ướt vùng da ngoài nếp gấp, dễ chảy máu do sang chấn nhẹ	Hoại tử da hoặc loét sâu hết lớp bì, chảy máu sang thương nhiều
Viêm niêm mạc miệng	Đỏ niêm mạc.	Loét loang lỗ, nhỏ hoặc có giả mạc.	Loét lớn hoặc có giả mạc, chảy máu với sang chấn nhẹ.	Hoại tử, chảy máu tự nhiên, đe dọa tính mạng.
Khô miệng	Có triệu chứng nước bọt keo đặc hơn, không làm thay đổi đáng kể chế độ ăn.	Phải thay đổi sang chế độ ăn lỏng, mềm ấm, nhiều dầu để bôi trơn.	Ảnh hưởng đáng kể đến chế độ ăn, phải dinh dưỡng thuần túy băng thức ăn lỏng qua sond hoặc đường tĩnh mạch	

Nôn	01 lần/ngày.	2-5 lần/ngày. Cần truyền dịch < 24 giờ.	6- 10 lần /này , cần truyền dịch > 24h	> 10 lần/ngày cần truyền dịch > 24h
Buồn nôn	Có thể ăn được	Khó ăn	Không thể ăn được	
Rụng tóc	Rụng nhẹ	Rụng gần hết	Rụng toàn bộ	
Tiêu chảy	2-3 lân/ ngày	4 -6 lần/ngày	7- 9 lần/ngày	>10 lần /ngày
Sụt cân	Giảm 5-10% cân nặng.	Giảm 10-20% cân nặng, cần hỗ trợ dinh dưỡng.	Giảm trên 20% cân nặng, cần hỗ trợ dinh dưỡng qua sond, hoặc TM.	

Các biến chứng xạ cấp

Độc tính	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Da	Tạo nang, ban đỏ mờ hoặc nhạt, rung lông tróc vảy khô, giảm mồ hôi	Ban đỏ phơn phớt hoặc rõ, da tróc vảy ướt rải rác, phù vừa phải	Tróc vảy ướt liền kề trừ chỗ nếp gấp, phù thũng thành hốc	Loét chảy máu hoại tử
Niên mạc	Sung huyết có thể đau nhẹ không đòi hỏi giảm đau	Viêm niêm mạc rải rác có thể gây viêm chảy máu xuất huyết, có thể đau vừa cần tới thuốc giảm đau	Viêm niêm mạc tơ huyết mảng, có thể đau nặng cần tới thuốc giảm đau	Loét chảy máu hoại tử
Tuyến nước bọt	Khô miệng nhẹ nước bọt hơi quánh, có thể hơi thay đổi vị giác không ảnh hưởng tới thói quen ăn uống	Khô nước bọt vừa nước bọt quánh dính, thay đổi vị giác rõ		Hoại tử tuyến nước bọt cấp tính

Hầu và thực quản	Hới nói khó hoặc nuốt đau, có thể cần tê tại chỗ, giảm đau không gây ngủ, có thể cần chế đọ ăn mềm	Nói khó hoặc nuốt đau vừa, có thể cần giảm đau gây ngủ, cần chế đọ ăn tinh	Nói khó hoặc nuốt nặng, kèm theo mất nước hoặc sút cân > 15% thể trọng trước điều trị đòi hỏi ăn bằng sond truyền dịch tăng cường nuôi dưỡng.	Tắc hoàn toàn loét, thủng, rò
Thanh quản	Khản giọng nhẹ hoặc gián đoạn	Khản giọng dai dẳng có thể phát âm, đau tai, họng, khạc dây huyết hoặc phù nhẹ sụn phễu, không cần giảm đau gây ngủ, ho cần thuốc giảm ho	Giọng thì thào, đau tai, họng, cần thuốc giảm đau gây ngủ, khạc máu nhiều, phù nề sụn phễu rõ	Khó khăn về hô hấp rõ, tiếng thở rít hoặc ho ra máu

Bảng 2: Đánh giá các độc tính muộn theo RTOG/EORTC

Cơ quan	**Độ 0**	**Độ 1**	**Độ 2**	**Độ 3**	**Độ 4**	**Độ 5**
Khô miệng	không	Độ ẩm hốc miệng bình thường.	Mất độ ẩm , nước bọt giảm lỏng ,dính	Mất độ ẩm, nước bọt dai	Mất độ ẩm loét miêm mạc	Chết trực tiếp lien quan đến biến chứng muộn
Khít hàm	không	Giới hạn ít	Ăn khó, khoảng cách 02 cung răng 1-2cm.	Ăn rất khó, khoảng cách 02 cung răng 0,5-1cm	Ăn uống qua ngã miệng không đủ, phải đặt ống, khoảng cách 02 cung răng <0,5cm.	
Hoại tử xương hàm	không		≤ 2 cm	> 2 cm hoặc hủy xương hàm	Gãy xương hàm	

Giảm thính lực	không	Bình thường	Nhẹ (thỉnh thoảng phải lập lại câu hỏi)	Trung bình (thường xuyên lập lại câu hỏi)	Nặng (phải nói to hoặc dùng dụng cụ trợ thính)	
Da	không	Teo nhẹ thay đổi sắc tố, rụng ít nông	Teo thành mảng, giãn mạch mức độ vừa, rụng hết long	Teo đáng kể, giãn mạch mức độ nặng.	Loét	
Tổ chức dưới da	không	Xơ cứng nhẹ và mất mỡ dưới da	Xơ cứng vừa nhưng không có triệu chứng, co cứng nhẹ, giảm số lượng < 10%	Xơ cứng nặng và mất tổ chức dưới da vùng xơ cứng đo được > 10%	Hoại tử	
Niêm mạc	không	Xơ cứng nhẹ và khô	Teo mức độ vừa và giãn mao mạch, ít chất nhày.	Teo đét rõ và khô hoàn toàn. Giãn mao mạch nặng	Loét	
Tủy sống	không	Dấu hiệu L' Hermitti's nhẹ	Dấu hiệu L' Hermitti's nặng	Phát hiện dấu hiệu thần kinh tại chỗ hoặc bên dưới mức tủy bị tia	Liệt một chi, 2 chi dưới hoặc hoại tử chi	
Tuyến nước bọt	không	Khô miệng nhẹ đáp ứng tốt với sự kích thích	Khô miệng vừa đáp ứng kém với sự kích thích	Khô miệng hoàn toàn không đáp ứng với sự kích thích	Xơ hóa	
Thực quản	không	Xơ hóa nhẹ hơi khó nuốt đồ ăn cứng, không đau khi nuốt	Không thể ăn đồ ăn cứng bình thường, khó nuốt đồ ăn hơi cứng., có thể thấy giãn thực quản	Xơ hóa nặng chỉ có thể nuốt đồ ăn lỏng, đau khi nuốt, giãn thực quản	Hoại tử, thủng gây rò	
Thanh quản	không	Khảm tiếng phù nề nhẹ sụn phễu	Phù nề sụn phễu vừa	Phù thũng nặng, viêm nặng sụn phễu	Hoại tử	

Bảng 3: Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST

Đáp ứng	Mô tả
Đáp ứng hoàn toàn	U biến mất hoàn toàn, được khẳng định lại sau 4 tuần.
Đáp ứng một phần	Giảm ≥ 30% tổng khối u trong ít nhất 4 tuần và không xuất hiện bướu mới
Bệnh ổ định	U giảm kích thước < 30% hoặc tăng kích thước < 20% tổng khối u
Bệnh tiến triển	U tăng kích thước ≥ 20% tổng khối u.

Chỉ số PS theo ECOG	
0	Hoàn toàn không có triệu chứng gì.
1	Có triệu chứng nhưng vẫn đi lại được dễ dàng.
2	Có triệu chứng và nằm giường từ 50% thời gian trong ngày trở xuống.
3	Có triệu chứng nhưng nằm giường bệnh trên 50% thời gian trong ngày nhưng không liệt gường.
4	Nằm liệt giường.

PHIẾU TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tiên đối tượng nghiên cứu ……..Tuổi……

Địa chỉ…….

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: "*Nghiên cứu phác đồ hóa xạ trị đồng thời có hóa trị trước cho ung thư vòm mũi họng GĐ di căn hạch N2,3M0 tại Bệnh viện K*"

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

Hà nội, ngày ….tháng…..năm…….

Họ tên người làm chứng Họ tên của đối tượng

THƯ THĂM DÒ THEO DÕI BỆNH NHÂN

Bs: Phạm Tiến Chung
Khoa Xạ 1 – Bệnh viện K
43 Quán Sứ - Hà Nội
Số điện thoại: 0986361443
Email: ptchung68@gmail.com

Hà Nội ngày.....tháng.....năm.....

Số bệnh án.....

Kính gửi Ông (Bà) .....

Để theo dõi sức khỏe của ông (bà) và kết quả điều trị, phục vụ cho công tác NC điều trị ung thư vòm tại bệnh viện K, góp phần mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn cho người bệnh. Xin ông (bà) hoặc người nhà vui lòng cho biết tình hình bệnh tật của ông bà trong thời gian qua.

Xin trả lời các câu hỏi sau bằng cách đánh dấu(X)vào các ô thích hợp, và điền vào chỗ để trống(.....)

Người bệnhhiện nay: Còn sống □ Đã chết □

<u>Nếu người bệnhcòn sống, xin trả lời các câu hỏi dưới đây:</u>

1. Khối u hoàn toàn biến mất: Có □ không □

2. Khối u mọc trở lại : Tại u Có □ không □

Tại hạch Có □ không □

Sau điều trị ……..tháng

3. Xuất hiện u ở vị trí xa khác: Có □ không □

Vị trí: U ở gan □ phổi □ não □ xương□ vị trí khác □

Thời gian: Sau điều trị …tháng…...

**** Nếu có thể, xin mời ông (bà) đến phòng 308 hoặc 310 Nhà E, hay đến trực tiếp khoa Xạ 1 tầng 3 nhà B bệnh viện K Cơ sở 1-Quán sứ Hà nội vào các ngày thứ 5 hàng tuần từ tháng 12 năm 2016 đến tháng 10 năm 2017. Hoặc liên lạc với Bác sĩ Chung qua số điện thoại: 0986361443 để được khám, xét nghiệm lại .Khi đến khám xin mang theo Giấy ra viện, các phim***

chụp cũ, kết quả khám cũ bản chính hoặc bản phôtô. Người bệnh sẽ được hỗ trợ tiền đi lại, tiền chụp CT vòm họng, tiền nội soi vòm.

2. Nếu không may người bệnhđã mất, xin chân thành chia buồn cùng gia đình và xin người nhà vui long trả lời các câu hỏi sau:

- Mất vào ngày..... tháng..... năm.....(Âm lịch hay dương lịch)
- Theo kiến gia đình người bệnhmất là do:

+ Bệnh k vòm đã điều trị tại viện K □

+ Bệnh khác hoặc tai nạn □

+ Già yếu □

- Xin kể rõ về tình trạng sức khỏe trước khi mất (U vùng vòm họng, vùng mang tai hoặc hạch cổ sưng to, khó thở, ho ra máu, đau ngực, đau xương, suy kiệt, các biểu hiện khác...).....

.....

.....

.....

.....

.....

- Nếu có giấy tờ khám chữa bệnh tại các cơ sở y tế cho đến khi mất xin gửi kèm theo thư này.

Ngày.....Tháng .....Năm.....

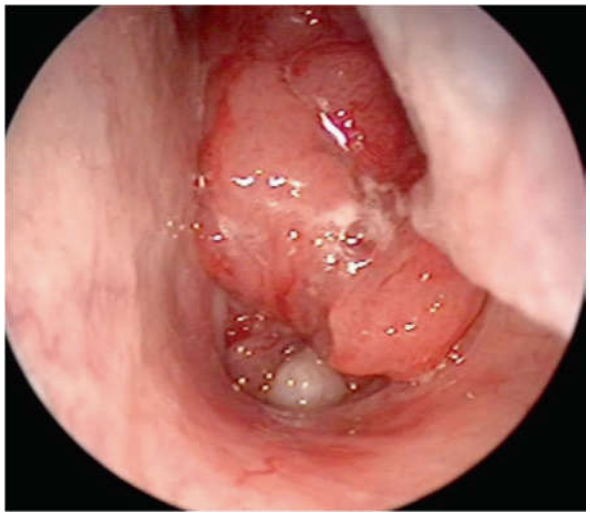
Người trả lời(Ghi rõ họ tên)

Sau khi trả lời xin vui lòng bỏ vào phong bì đã dán tem sẵn kèm theo đây, gửi cho chúng tôi càng sớm càng tốt.

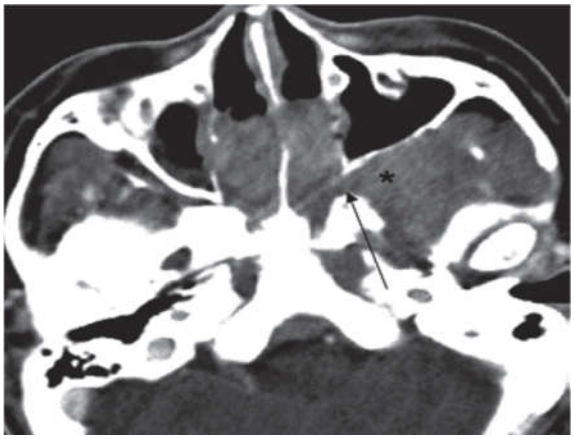
Xin trân thành cảm ơn!

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA

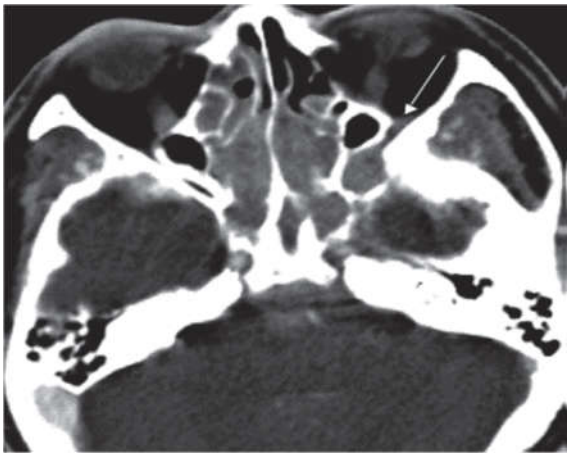
Hình 1. Người bệnh: Nguyễn Văn Q, SHS: 9086-11
Chẩn đoán: K Vòm T4N3M0



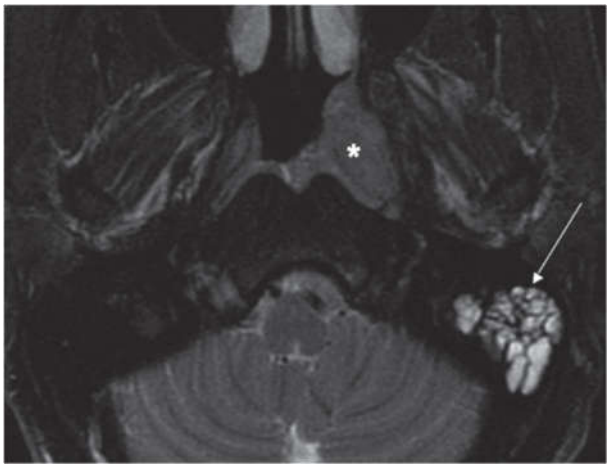
Hình 2. Hình ảnh nội soi UTVMH



Hình 3. Hình ảnh CT vòm: khối u xâm lấn hố chân bướm khẩu cái.

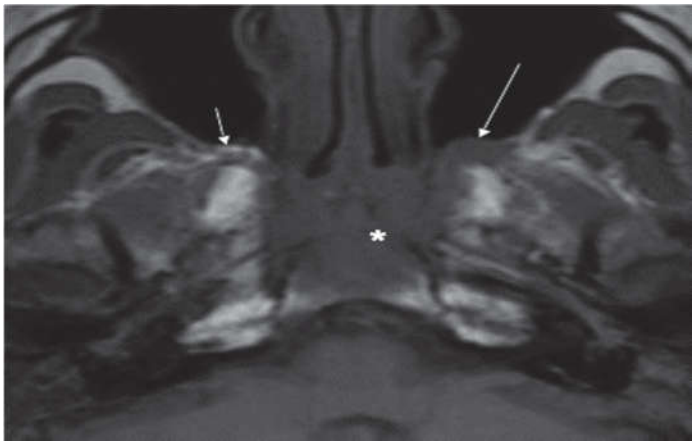


Hình 4: Hình ảnh chụp CT vòm: khối u xâm lấn khe hốc mắt bên T.

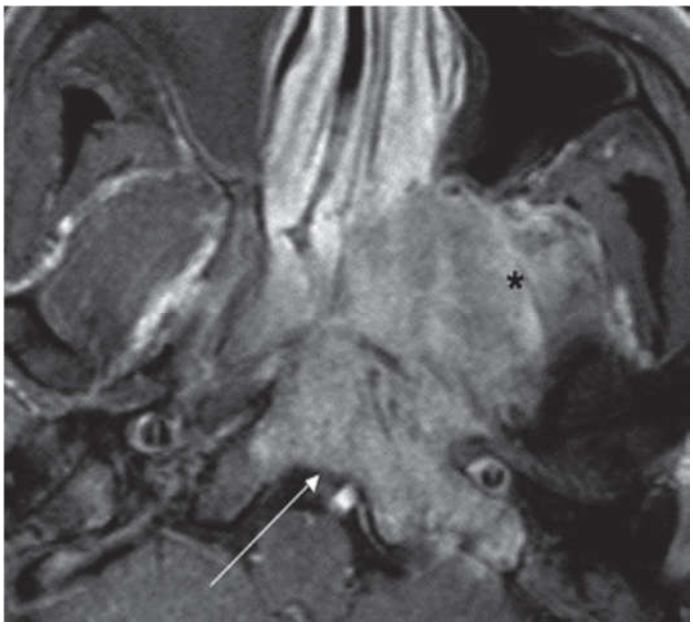


Hình 5: Hình ảnh UTVMH GĐ sớm trên T2 phim chụp MRI

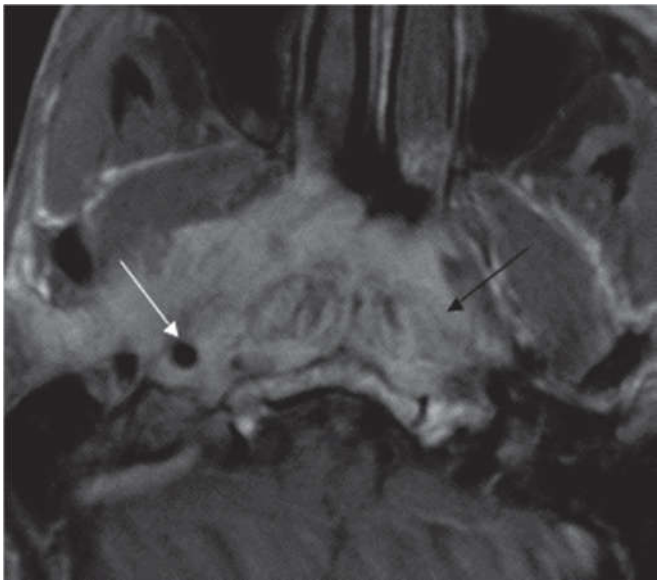
(khối u dấu * ở thành T của vòm)



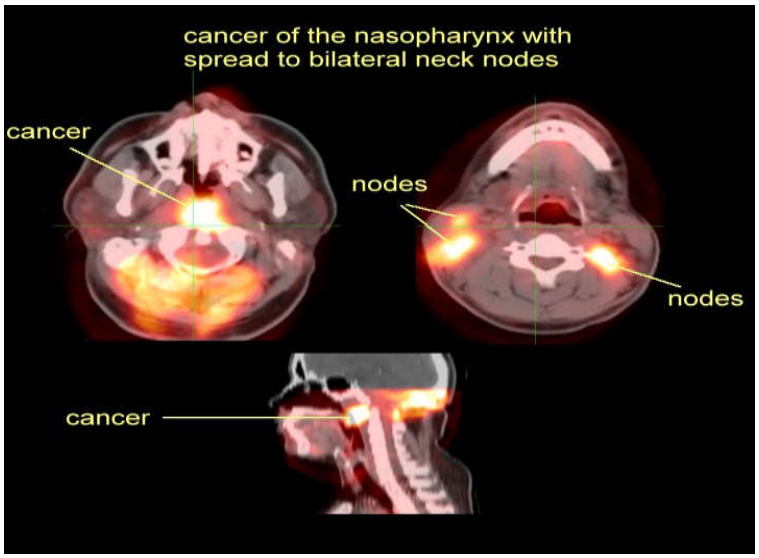
Hình 6. Hình ảnh khối u vòm họng xâm lấn cửa mũi trước trên T1 phim MRI



Hình 7. Hình ảnh khối u vòm họng xâm lấn thành bên trên T1 phim chụp MRI

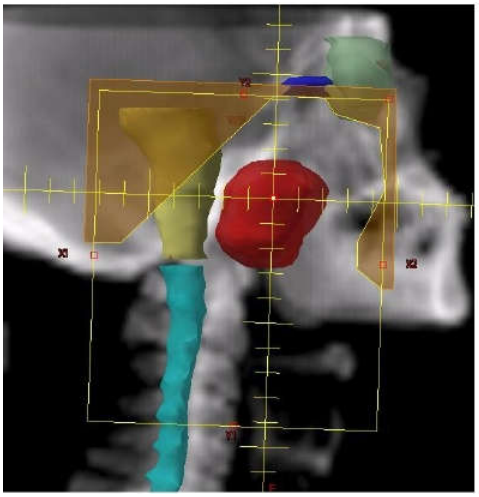


Hình 8. Hình ảnh khối u vòm họng xâm lấn ra phía sau trên T1 lớp phim chụp MRI

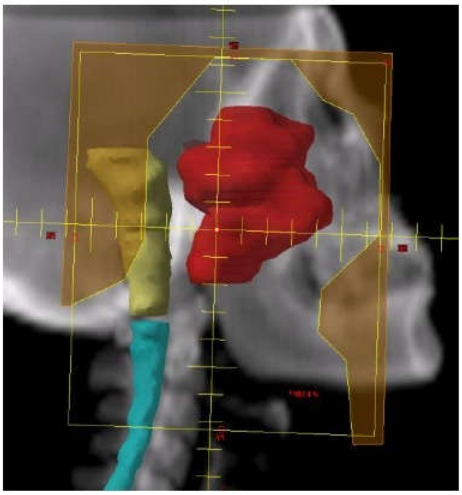


Hình 9. Hình ảnh chụp PET/ CT người bệnhUTVMH di căn hạch cổ 2 bên

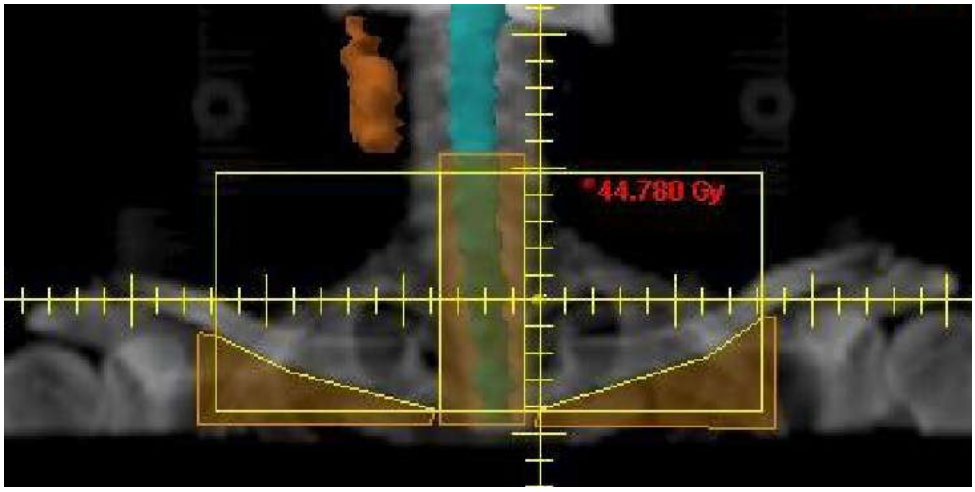
Hình 10. Điều trị UTVMH bằng máy gia tốc tuyến tính



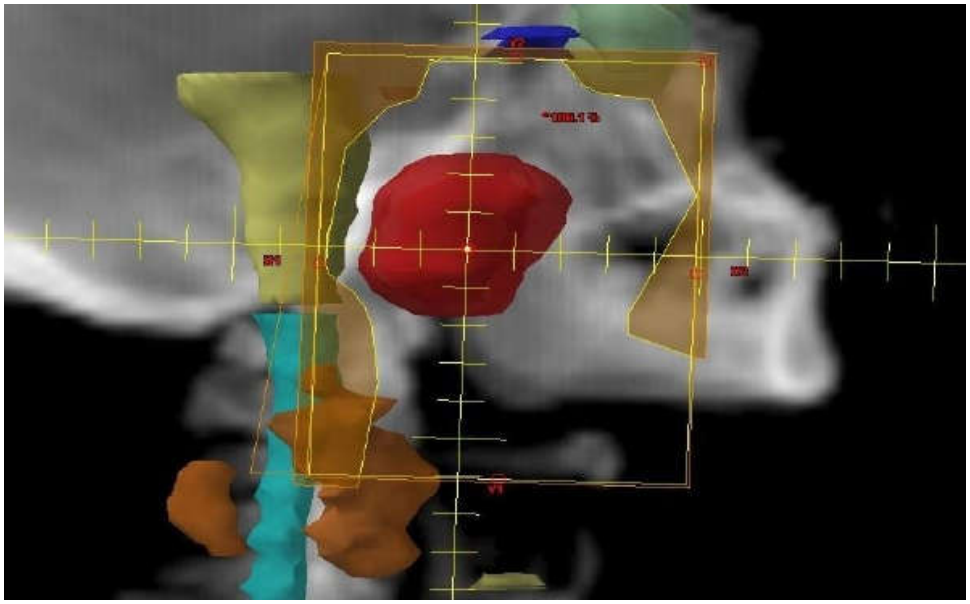
Hình 11. Tr/ chiếu đối với bướu T1-2



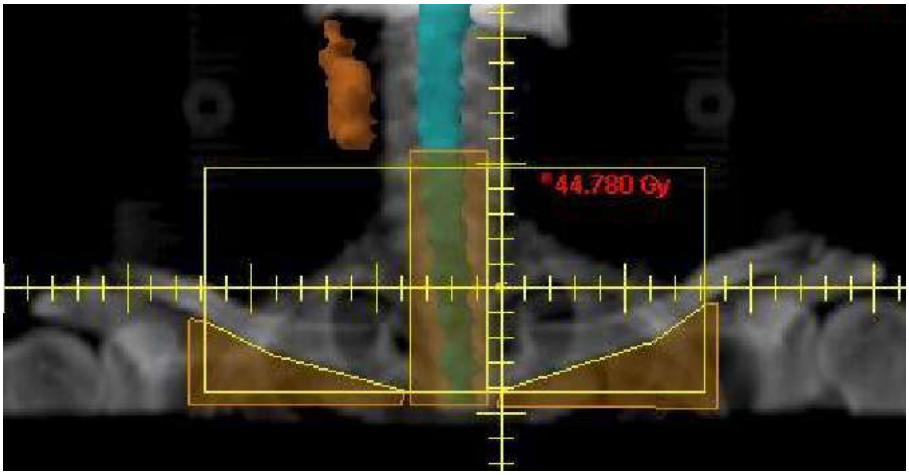
Hình 12. Tr/chiếu đối với bướu T3-4



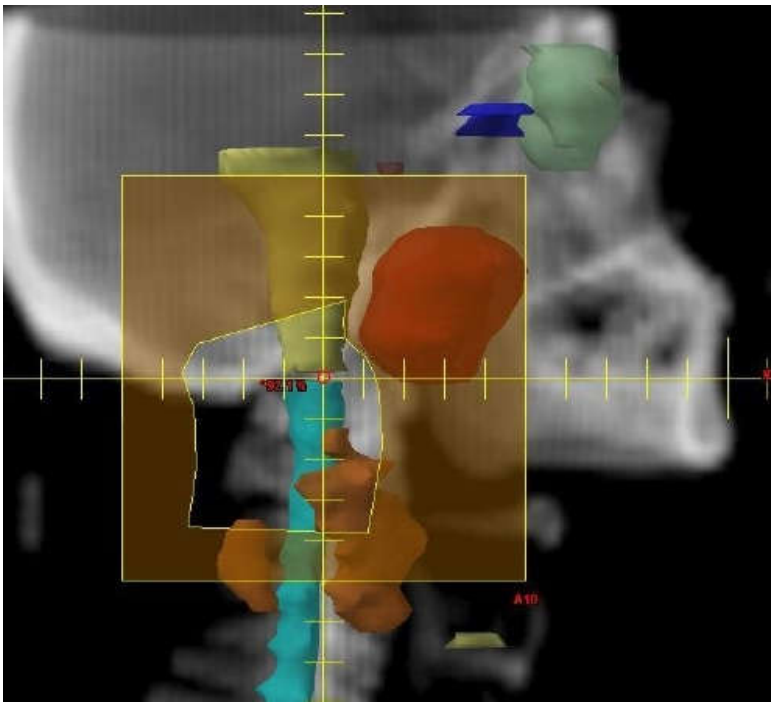
Hình 13. Trường chiếu thẳng cổ trên đòn- Xạ trị 3D



Hình 14. Trường chiếu bên thu nhỏ tránh tủy- Xạ trị 3D



Hình 15. Trường chiếu thẳng cổ trên đòn (bước 2-Xạ trị 3D)



Hình 16. Trường chiếu electron boots vào diện hạch cổ

Hình 17. Xạ trị phù hợp mô đích (3D)

Hình 18. Thuốc Cisplatin do Hospira của Australia sản xuất

Hình 19. Thuốc 5 FU do Ebewe của Áo sản xuất

BỆNH ÁN UNG THƯ VÒM NPC III (GDIII, IV- N2,3,M0)

I. HÀNH CHÍNH SHS.....

1. Họ Tên: .....2.Tuổi …..3.Giới...

4. Nghề nghiệp.....

5. Địa chỉ .....Sđt: .....

6. Ngày vào viện ..... 7.Ngày ra viện.....

II. LÂM SÀNG:

1. Tiền sử :

Bị một ung thư khác. □

Gia đình có người bị ung thư. □

2.Toàn thân:

PS.....

3. Triệu chứng cơ năng.

- Lý do vào viện:
- Triệu chứng đầu tiên:
- Triệu chứng cơ năng khác: Đau đầu □ , u tai □, Ngạt tắc mũi□,

Chảy máu mũi□

Dấu hiệu thần kinh□, Hạch cổ □

- Thời gian từ khi có triệu đến khi vào viện (Tháng).....

4. Triệu chứng thực thể:

* Khám u qua nội soi:

- Vị trí u: 1Trần vòm□, 2.Thành trái□, 3.Thành phải□,

4.Hai thành □,5.Thành sau □

- Xâm lấn: Toàn bộ vòm□, họng miệng □, cửa mũi sau□
- Tính chất u :1.Sùi□, 2.Loét□, 3.Thể phối hợp□,4.Thể dưới niêm□

* Hạch cổ:

- Một bên □ Hai bên □ Đối bên □

- Nhóm hạch: nhóm 1□, nhóm 2□, nhóm 3□,nhóm 4□,nhóm 5□, nhóm 6□, TĐ □

- Kích thước hạch lớn nhất: cm

- Tính chất: 1. mềm □, 2. cứng □, 3. chắc□, 4. Loét □

- Độ di động: 1.di động □, 2. dính thành khối □, 3. cố định □,

- Đau : Đau □ không đau □

* Tổn thương thần kinh: □

III. Cận lâm sàng:

- Chẩn đoán hình ảnh:

CT hoặc MRI: 1,còn khu trú tại vòm□, 2 xâm lấn phần mềm quanh vòm□, 3 tổn thương xương□, 4 Xoang □, 5 thần kinh□,

6 hốc mắt□,7 hạch sau hầu □

XQ phổi: BT □

Siêu âm ổ bụng BT □

- Giải phẫu bệnh: Typ 3

- Xét nghiệm khác đánh giá tình trạng bệnh chung: BT □

IV . Tóm tắt bệnh án:.....

.....

.....

V. Chẩn đoán:

K vòm T N M0 GĐ

VI. Điều trị:

- Ngày bắt đầu điều trị. Ngày kết thúc điều trị.

- Gián đoạn điều trị hóa trị trước. ……tuần

- Lý do: 1, Biến chứng cấp□ 2,do người bệnhđến muộn□ 3, lý do khác□

- Gián đoạn điều trị hóa xạ trị trước đồng thời . ……tuần

- Lý do: 1,Biến chứng cấp□ 2,do người bệnhđến muộn□ 3,lý do khác□ (thiếu thuốc hoặc máy hỏng, nghỉ tết)

- Tổng liều xạ: Tại u: Tại hạch:

Các chỉ số sinh hóa , Huyết học trong quá trình điều trị

Chỉ số CLS		Huyết học					Sinh hóa				
		HC	BC	BCH	HST	TC	Ure	Crea	Billtp	GOT	GPT
Lần XN1	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 2	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 3	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 4	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 5	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 6	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 7	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 8	Thời điểm										
	Kết quả										
Lần XN 9	Thời điểm										
	Kết quả										

VIII. Đánh giá kết quả điều trị:

A. Kết quả gần:

Đánh giá triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng sau mỗi chu kỳ hóa chất bổ trợ trước, hàng tuần trong đợt hóa xạ đồng thời, kết thúc điều trị hóa chất bổ trợ trước, kết thúc điều trị hóa xạ đồng thời. Gồm 3 đợt : đợt 1 sau hóa chất bổ trợ trước, đợt 2 sau hóa xạ đồng thời, đợt 3 sau khi hoàn thành phác đồ điều trị 3 tháng.

Dấu hiệu		Kết quả điều trị Đ1	Kết quả điều trị Đ2	Kết quả điều trị Đ3
1. Lâm sang				
Toàn than				
Cân nặng				
Triệu chứng cơ năng				
Triệu chứng thực thể	U			
	Hạch			
2. Cận lâm sàng				
Đ/ tính hệ tạo huyết(Độ)				
HC				
BC				
BCH				
Hb				
TC				
Đ/T ngoài hệ tạo huyết(Độ)				
SGOT				
SGPT				
Ure				

Creatinine			
Độc tính (Độ)			
Buồn nôn			
Nôn			
Viêm miêng			
Tiêu chảy			
Rụng tóc			
B/ chứng xạ cấp(Độ)			
Da			
Niêm mạc			
Tuyến nước bọt			
Hầu thực quản			
Thanh quản			
B/chứng xạ mạn(Độ)			
Da			
Tổ chức dưới da			
Niêm mạc			
Tủy sống			
Tuyến nước bọt			
Thanh quản			
Thực quản			

IX. Kêt quả xa (tới thời điểm thu thập số liệu)

- Còn sống khỏe mạnh □
- Tái phát: Tại u □ Ngày…tháng…….năm
  Tại hạch □ Ngày…tháng…….năm
- Di căn xa:

Vị trí

Thời gian : Ngày…tháng…….năm

- Tử vong….. □ ngày…tháng…….năm

-Tử vong do:

+ Bệnh tại chỗ trong quá trình điều trị □

+ Bệnh tái phát □

+ Di căn xa □

+ Bệnh cả tái phát và di căn □

+ Bệnh ung thư khác □

+ Nguyên nhân khác không phải ung thư □

Ngày thu thập thông tin: Ngày.....tháng.....năm.....

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

TT	Họ và Tên	Tuổi	Giới tính	Số hồ sơ
1	Nguyễn Văn Q	24	Nam	9086-11
2	Lê Thị H	36	Nữ	9212-11
3	Nguyễn Thị L	50	Nữ	9949-11
4	Lê Hồng T	16	Nam	8442-11
5	Phí Hữu A	61	Nam	11403-11
6	Nguyễn Thị M	65	Nữ	11368-11
7	Lục Viết Ng	52	Nam	11631-11
8	Đoàn Thế K	22	Nam	51-12
9	Bùi Thị Ch	51	Nữ	352-12
10	Nguyễn Xuân Th	58	Nam	512-12
11	Hoàng Trung C	30	Nam	1188-12
12	Nguyễn Duy D	35	Nam	1706-12
13	Trần Văn Ng	62	Nam	1511-12
14	Đàm Đức Th	48	Nam	1796-12
15	Lê Đức H	24	Nam	1800-12
16	Hoàng Minh T	50	Nam	2680-12
17	Phan Văn N	42	Nam	122732
18	Phạm Thị T	61	Nữ	122862
19	Phạm Hồng Tr	54	Nam	122991
20	Tạ Văn L	27	Nam	4363-12
21	Đặng Văn Ch	62	Nam	125900
22	Vũ Long B	49	Nam	6864-12
23	Phan Văn Đ	47	Nam	1218088
24	Nguyễn Trọng Ng	45	Nam	1217610
25	Nguyễn Văn T	26	Nam	1217297
26	Phạm Văn T	26	Nam	1218606
27	Nguyễn Văn Th	24	Nam	1217803
28	Đặng Xuân Nh	47	Nam	1218762

29	Nguyễn Thị Ng	54	Nữ	1218065
30	Nguyễn Trung H	19	Nam	1219402
31	Vũ Đình B	36	Nam	1219546
32	Lê Văn S	39	Nam	1210001
33	Hà Văn Tr	39	Nam	12110942
34	Phan Đức Ng	65	Nam	12111157
35	Hoàng Văn H	30	Nam	12111290
36	Nguyễn Thị Mỹ L	37	Nữ	13200034
37	Bùi Văn D	20	Nam	13100767
38	Hồ Ngọc H	40	Nam	13100947
39	Vương Thị L	25	Nữ	13101164
40	Lê Thị Th	30	Nữ	13101432
41	Hoàng Thanh Tr	59	Nam	13101417
42	Bùi Thái S	42	Nam	13102619
43	Vũ Xuân Ph	31	Nam	13103700
44	Nguyễn Đức Th	49	Nam	13105182
45	Nguyễn Văn Đ	57	Nam	13107010
46	Vũ Thị Th	23	Nữ	13107182
47	Trương Hải Đ	64	Nam	13107699
48	Nguyễn Văn H	38	Nam	13107873
49	Trương Văn Kh	49	Nam	13110314
50	Lê Văn D	43	Nam	13110011
51	Vũ Thị Th	48	Nữ	13110662
52	Phạm Đức Th	45	Nam	13110987
53	Ngô Văn Kh	37	Nam	14100403
54	Dương Thị H	32	Nữ	14101001
55	Phạm Văn T	45	Nam	14101497
56	Nguyễn Quang H	58	Nam	14102502
57	Bùi Thị N	26	Nữ	14103597
58	Lưu Xuân Th	30	Nam	14104906
59	Nguyễn Thùy D	24	Nữ	14105662

60	Lò Văn B	54	Nam	14105341
61	Nguyễn Văn B	52	Nam	14106002
62	Trần Văn D	60	Nam	14106664
63	Trần Thị Ch	54	Nữ	14106866
64	Hoàng Văn C	57	Nam	14107186
65	Thiều Văn T	34	Nam	14107424
66	Đặng Thị Ngọc L	31	Nữ	14107502
67	Hoàng Văn T	55	Nam	14106681
68	Trần Quốc Gi	26	Nam	14107834
69	Hoàng Ngọc K	43	Nam	14108512
70	Nguyễn Hữu M	23	Nam	15100002
71	Nguyễn Văn T	48	Nam	15100249
72	Hoàng Văn Th	40	Nam	15100909
73	Nguyễn Văn Ch	45	Nam	15101006
74	Vi Văn Q	36	Nam	15101013
75	Trịnh Thị Mai Ph	14	Nữ	15101036
76	Lê Hồng Ng	15	Nam	15101374
77	Nguyễn Thị L	22	Nữ	15101385
78	Nguyễn Văn D	36	Nam	15101515
79	Võ Quang H	25	Nam	1511525
80	Cà Văn Ch	47	Nam	15102319
81	Bùi Trung B	60	Nam	15102295
82	Phạm Thị Tr	20	Nữ	15103269
83	Trần Văn H	53	Nam	15103078
84	Giàng Văn Q	38	Nam	15103513
85	Tạ Văn T	48	Nam	15104381
86	Ngô Văn Đ	54	Nam	14103629
87	Cà Văn Th	45	Nam	15102570
88	Phạm Bá N	50	Nam	14105789
89	Trần Thị H	38	Nữ	14106651
90	Lý Thị Th	13	Nữ	15100434

91	Bùi Quốc Th	17	Nam	15100289
92	Đỗ Văn T	38	Nam	15101369
93	Nguyễn Thị T	52	Nam	14106964
94	Bùi Văn G	46	Nam	13107751
95	Nguyễn Thị Hồng Ng	32	Nữ	14107994
96	Nguyễn Văn N	57	Nam	13111045
97	Lê Văn C	50	Nam	15100971

Xác nhận của
Thầy hướng dẫn

Xác nhận của
Phòng KHTH Bệnh Viện K Trung ương