

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Ung thư đầu cổ được chia làm nhiều loại khác nhau, tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ tập trung vào ung thư biểu mô tế bào vảy của khoang miệng, họng miệng, hạ họng và thanh quản. Đây là nhóm bệnh ung thư phổ biến đứng hàng thứ năm với 549000 trường hợp mới mắc và 304000 bệnh nhân tử vong hàng năm trong đó có 2/3 các trường hợp ở các nước đang phát triển. Việc phát hiện, chẩn đoán sớm ung thư đầu cổ còn gặp nhiều khó khăn, dẫn đến tỷ lệ mắc các bệnh nhân ung thư đầu cổ khi tới cơ sở chuyên khoa chủ yếu gặp khi bệnh đã ở giai đoạn muộn (trên 70%).

Từ những năm 80 của thế kỷ trước (thời kỳ trước khi ra đời Taxanes), đã có sự kết hợp giữa hóa trị với xạ trị trong điều trị các ung thư đầu cổ giai đoạn muộn (giai đoạn III, IV M0). Các cách kết hợp bao gồm hóa trị tân công, hóa xạ đồng thời, hoặc hóa trị hỗ trợ đã cải thiện tỷ lệ sống thêm, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ/tại vùng, tuy nhiên vẫn có tỷ lệ nhất định thất bại do tái phát và di căn xa, hơn nữa không nhất quán về cải thiện sống thêm.

Từ khi sản phẩm Taxanes ra đời, nhiều thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I, II, III đã nghiên cứu áp dụng hóa trị tân công tiếp theo là xạ trị hoặc hóa xạ trị đồng thời so sánh hiệu quả của phác đồ TCF với phác đồ PF truyền thống đã cho các kết quả tốt hơn trong nhóm bệnh nhân dùng TCF về tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ/tại vùng, về thời gian sống thêm, giảm tỷ lệ thất bại do tái phát và di căn xa. Từ các kết quả nghiên cứu này, ngày 28/9/2007, FDA đã chính thức công nhận áp dụng nhóm Taxanes vào điều trị ung thư đầu cổ giai đoạn không mổ được. Tại các hội nghị ASCO 2010, 2012 đã khẳng định vai trò chủ đạo của phác đồ TCF tân công trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn III, IV (M0) và các trường hợp tái phát/di căn.

Tại Việt Nam, phác đồ TCF tân công mới được chỉ định trong vài năm gần đây, nên việc đánh giá toàn diện hiệu quả hóa xạ trị tuần tự với các ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ ở giai đoạn không mổ được bằng phác đồ này cũng như việc phân tích, nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị chưa thực sự được quan tâm một cách thỏa đáng.

2. Mục tiêu đề tài

1. Đánh giá hiệu quả hóa xạ trị tuần tự trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ giai đoạn III, IV (M0).

2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

3. Ý nghĩa thực tiễn và đóng góp mới của đề tài

Đây là công trình nghiên cứu đầu tiên trong nước đánh giá, theo dõi có hệ thống trên các bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn muộn được hóa xạ tuần tự (liệu trình điều trị mới) bằng phác đồ TCF tấn công, sau đó hóa xạ đồng thời với cisplatin. Đề tài đã đưa ra những số liệu khoa học đánh giá đáp ứng của hóa trị tấn công phác đồ TCF, đáp ứng sau hóa xạ trị đồng thời, thời gian sống thêm toàn bộ (qua theo dõi dọc), phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm của người bệnh. Hơn nữa, đây là số ít đề tài tại Việt Nam mô tả chất lượng cuộc sống của người bệnh qua hai bộ câu hỏi điền sẵn tiêu chuẩn của EORTC.

Nghiên cứu được tiến hành tại cơ sở điều trị ung thư đáng tin cậy. Số liệu được xử lý bằng thuật toán hợp lý. Do đó, đề tài mang tính khoa học, mang tính mới và có ý nghĩa thực tiễn rất cần thiết cho thực hành điều trị ung thư đầu cổ nói chung.

4. Cấu trúc luận án

Luận án được trình bày trong 113 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), bao gồm các phần: đặt vấn đề (2 trang); tổng quan tài liệu (34 trang); đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang); kết quả nghiên cứu (30 trang); bàn luận (29 trang); kết luận (2 trang).

Luận án gồm 19 bảng, 24 biểu đồ, 8 hình. Trong 110 tài liệu tham khảo có 8 tài liệu tiếng Việt, 102 tài liệu tiếng Anh. Phụ lục gồm bệnh án nghiên cứu, danh sách bệnh nhân...

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Phân loại giai đoạn bệnh

T1: u nguyên phát ≤ 2 cm. T2: $2\text{cm} < u$ nguyên phát ≤ 4 cm. T3: u nguyên phát > 4 cm.

T4a: khẩu hầu (xâm lấn thanh quản, cơ lưỡi, lá mồm bướm trong, vòm khẩu cái, xương hàm dưới); hạ hầu (xâm lấn tuyến sụn nhân-giáp, xương móng, tuyến giáp, thực quản, mô mềm khoang giữa).

T4b: khẩu hầu (xâm lấn cơ chân bướm ngoài, các lá mồm bướm, ngách hầu hoặc nền sọ, quanh động mạch cảnh); hạ hầu (xâm lấn mạc trước đốt sống, quanh động mạch cảnh, trung thất).

N0: không có di căn hạch vùng.

N1: di căn hạch bạch huyết một bên, kích thước lớn nhất ≤ 6 cm trên hố thượng đòn.

N2: di căn hạch bạch huyết hai bên, kích thước lớn nhất ≤ 6 cm trên hố thượng đòn.

N3a: di căn hạch > 6 cm. N3b: di căn hạch thượng đòn.

Giai đoạn III:	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Giai đoạn IVa:	T4	N0, N1	M0
	T1-T3	N2	M0
Giai đoạn IVb:	bất kỳ T	N3	M0
Giai đoạn IVc:	bất kỳ T	bất kỳ N	M1

1.2. Định nghĩa giai đoạn không mổ được

Định nghĩa ung thư đầu cổ giai đoạn muộn thường liên quan tới giai đoạn T hoặc N muộn. Xác định thời điểm không mổ được rất khó khăn, mặc dù chỉ định phẫu thuật đã phát triển do tiến bộ trong kỹ thuật phẫu thuật và tái tạo. Tiêu chuẩn không mổ được của vị trí u nguyên phát hoặc hạch vùng bao gồm cố định cột sống hoặc cơ hoặc sự tham gia của da, nền sọ hoặc đám rối thần kinh cánh tay. Một số bệnh nhân cũng được phân loại là không mổ được do có các kết quả chức năng xấu sau phẫu thuật. Ngoài ra, bệnh nhân có thể được xem xét không mổ được do vị trí u nguyên phát hiếm hóc, bệnh lý kèm theo khiến không thể chịu đựng được phẫu thuật triệt căn cần thiết cho bệnh giai đoạn muộn.

1.3. Các nghiên cứu thay đổi hóa trị liệu trong phương thức kết hợp

* *Hóa trị tấn công (induction/neoadjuvant chemotherapy)*

Sự tập trung ban đầu về việc bổ sung hóa trị liệu là sử dụng hóa trị tấn công. Nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên đã được công bố vào những năm 1980 và 1990. Mặc dù đạt được tỷ lệ đáp ứng và giảm di căn xa, song hầu hết các thử nghiệm không nhất quán về tỷ lệ kiểm soát tại vùng hoặc sống thêm toàn bộ. Năm 1994, Paccagnella công bố thử nghiệm giai đoạn III chia ngẫu nhiên: một nhóm nhận hóa trị tấn công bằng cisplatin và 5-FU tiếp theo điều trị tại vùng (bao gồm cả phẫu thuật và xạ trị hậu phẫu), một nhóm cho bệnh nhân được điều trị tại vùng đơn thuần. Các kết quả được phân tích riêng cho bệnh nhân phẫu thuật được và không phẫu thuật được. Đối với các bệnh nhân không mổ được, hóa trị tấn công đạt lợi ích sống thêm toàn bộ 3 năm 24% so với 10%. Điều này đã được duy trì sau 10 năm theo dõi là 16% so với 6%. Không có lợi thế sống thêm với những bệnh nhân phẫu thuật được.

Cùng thời điểm này, kết quả phân tích tổng hợp của Pignon và cộng sự năm 2000 đã không chứng tỏ lợi ích sống thêm toàn bộ với hóa trị tấn công. Phân tích MACH-NC cho thấy lợi ích trong các thử nghiệm của cisplatin với 5-FU.

** Hóa xạ trị đồng thời (concurrent/concomitant chemoradiotherapy)*

Bắt đầu từ những năm 1990, một số thử nghiệm đã công bố kết quả được cải thiện bằng cách sử dụng hóa xạ trị so với xạ trị đơn thuần. Hóa xạ trị đã nhận được sự chấp nhận rộng rãi hơn từ phân tích tổng hợp quan trọng của vài chục nghiên cứu đánh giá gần 20.000 bệnh nhân ung thư họng miệng, khoang miệng, thanh quản và hạ họng. Nghiên cứu so sánh hóa trị tân công, hóa xạ trị đồng thời và bổ trợ với điều trị tại vùng đơn thuần. Các hóa chất cũng được sử dụng khác nhau.

Các nghiên cứu cho thấy kết hợp hóa xạ trị đạt lợi ích sống thêm tuyệt đối 4% tại 5 năm. Hóa xạ trị đồng thời đã có hiệu quả tốt nhất, với lợi ích sống thêm toàn bộ tuyệt đối là 8% tại 5 năm. Ngược lại, hóa trị tân công có lợi ích sống còn không có ý nghĩa thống kê đáng kể với 2% tại 5 năm.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III so sánh trực tiếp hai phác đồ hóa trị khác nhau cho 295 bệnh nhân ung thư đầu cổ không mổ được chia thành ba nhóm điều trị: Nhóm A được xạ trị thông thường; nhóm B nhận hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều cao 100 mg/m² các ngày 1, 22 và 43; nhóm C nhận được hóa xạ trị xen kẽ, xạ trị phân liều như nhóm A, với ba chu kỳ xen kẽ phác đồ 5FU, cisplatin. Phẫu thuật được khuyến cáo nếu bệnh có thể mổ được sau 2 chu kỳ hóa trị ở bệnh nhân nhóm C. Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ được ước tính cho nhóm A là 23%, so với 37% cho nhóm B. Không có lợi ích sống còn được ghi nhận trong nhóm C.

Mặc dù phác đồ này khả thi, song không có dữ liệu nghiên cứu giai đoạn III so sánh trực tiếp với đơn cisplatin. Cisplatin với liều 100 mg/m² vào các ngày 1, 22 và 43 của xạ trị được xem như là tiêu chuẩn về chăm sóc điều trị nhóm bệnh nhân này. Việc bổ sung hóa trị liệu với xạ trị rõ ràng làm tăng độc tính cấp tính vào cuối giai đoạn điều trị và đây là một yếu tố quan trọng trong việc lựa chọn các phác đồ điều trị thích hợp nhất.

** Hóa xạ trị tuần tự (sequential chemoradiotherapy)*

Với cải tiến trong kiểm soát tại vùng và tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt được với hóa xạ trị, vấn đề di căn xa nổi lên là một vấn đề quan tâm hàng đầu. Hóa trị tân công tiếp theo là hóa xạ trị đồng thời là một chiến lược đang được khám phá.

• EORTC 24971/TAX 323-Các kết quả mới nhất của TAX 323 so sánh hóa trị tân công bằng TPF và PF, sau đó xạ trị ở bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn muộn không mổ được đã được báo cáo. Tiêu chí đánh

giá chủ yếu là sống thêm không tiến triển trung bình là 11 tháng trong nhóm TPF và 8,2 tháng ở nhóm PF. Sống thêm toàn bộ trung bình là 18,8 tháng và 14,5 tháng, tương ứng. Các nhà nghiên cứu cũng ghi nhận tăng tuyệt đối sống thêm 3 năm 10,9% trong nhóm TPF. TPF gây giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính nhiều hơn so với PF, nhưng với kháng sinh dự phòng đã không dẫn đến sốt do nhiễm trùng cho người bệnh.

- Thử nghiệm Tây Ban Nha-năm 2005, trong đó 382 bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn III/IV mổ được hoặc không mổ được chọn ngẫu nhiên để nhận được ba chu kỳ hóa trị tấn công hoặc là PF hoặc PCF. Sau đó, những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần > 80% với khối u nguyên phát được hóa xạ trị đồng thời cisplatin 100 mg/m² vào các ngày 1, 22 và 43. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 14% ở nhóm CF và 33% ở nhóm PCF. Lợi ích sống thêm chỉ thấy trong nhóm bệnh nhân không mổ được, với thời gian sống thêm trung bình là 36 tháng trong nhóm PCF so với 26 tháng ở nhóm CF. Không có sự khác biệt trong giảm bạch cầu độ 3, 4 giữa hai nhóm điều trị.

- TAX 324-Các kết quả của thử nghiệm TAX 324 đã được công bố đồng thời với thử nghiệm TAX 323. Trong thử nghiệm giai đoạn III, 501 bệnh nhân ung thư đầu cổ không mổ được với ý định bảo tồn cơ quan được chọn ngẫu nhiên để nhận ba chu kỳ TPF hoặc PF, sau đó, hóa xạ trị đồng thời bằng carboplatin hàng tuần. Tỷ lệ sống thêm 3 năm ước tính là 62% ở nhóm TPF và 48% ở nhóm PF. Sống thêm trung bình là 71 và 30 tháng, tương ứng. Thất bại tại vùng là 30% trong nhóm TPF và 38% ở nhóm PF. Nhóm TPF liên quan với tăng đáng kể tỷ lệ giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính có sốt độ 3, 4 so với nhóm PF.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 115 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào vảy vùng đầu cổ (khoảng miệng, họng miệng, hạ họng, thanh quản) giai đoạn III, IV nhưng chưa di căn xa (M0).

2.2. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

Địa điểm: Bệnh viện K.

Thời gian: từ tháng 9/2009 đến hết tháng 4/2012.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Can thiệp lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc.

* Mô tả can thiệp:

+ Tất cả các bệnh nhân có đáp ứng sau hóa trị tấn công phác đồ TCF được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin ngày 1, 22, 43.

+ Thời điểm kết thúc (rút khỏi) nghiên cứu:

- Sau 2-3 đợt hóa trị tấn công, nếu không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân từ chối truyền hóa chất tiếp sẽ loại khỏi nghiên cứu.
- Nếu các bệnh nhân có đáp ứng tiếp tục hóa xạ trị đồng thời (phân tích kết quả trên các bệnh nhân này).
- Ngày chết trước thời điểm kết thúc nghiên cứu quy ước.
- Ngày có thông tin cuối cùng.

2.3.2. *Cỡ mẫu*

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

Trong đó:

N: là số bệnh nhân tối thiểu cần có.

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

$e = 0,1$ (sai số tối thiểu cho phép)

p: tỷ lệ đáp ứng với hóa trị tấn công. Theo nghiên cứu của Vermorken là 68%, tức $p = 0,68$.

Thay vào công thức, tính được cỡ mẫu cho nghiên cứu là 84 bệnh nhân. Nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn được 115 bệnh nhân.

2.3.3. *Tuyển chọn bệnh nhân vào nghiên cứu*

** Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm nghiên cứu:*

- Bệnh nhân có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào vảy (SCC) tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện K (tiêu chuẩn vàng).
- Tuổi bệnh nhân từ 18 đến 70 tuổi.
- Bệnh nhân chưa được chẩn đoán và điều trị trước đây.
- Lựa chọn những bệnh nhân giai đoạn III, IV M0 theo AJCC 2002.
- Chỉ số P.S 0, 1 theo thang điểm của ECOG.
- Đáp ứng sau hóa trị tấn công 2-3 chu kỳ phác đồ TCF.
- Không có chống chỉ định truyền hóa chất.
- Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mãn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian 6 tháng, không mắc bệnh ung thư nào khác.
- Các bệnh nhân được giải thích đầy đủ liệu trình điều trị, tự nguyện tham gia nghiên cứu và hoàn thành liệu trình xạ trị.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

** Tiêu chuẩn loại trừ với nhóm nghiên cứu:*

- Thở mô bệnh học không phải là ung thư biểu mô tế bào vảy.
- Đang mắc các bệnh phối hợp nặng.
- Từ chối tham gia nghiên cứu hoặc bỏ dở điều trị.
- Đáp ứng kém, không đáp ứng hoặc tiến triển sau hóa trị tấn công.

2.3.4. Tiến hành điều trị và theo dõi

- Theo phê duyệt của FDA 2007 và hiện đang được áp dụng tại Bệnh viện K bằng phương thức hóa xạ trị tuần tự: hóa trị tần công phác đồ TCF x 3 chu kỳ/28 ngày, tiếp sau là hóa xạ đồng thời (các bệnh nhân đáp ứng) với cisplatin ngày 1, 22, 43.

* Theo dõi

- Tất cả các bệnh nhân đều được theo dõi tối thiểu 6 tháng sau khi kết thúc liệu trình điều trị.
- Theo dõi các độc tính cấp tính: vào các tuần 3, 6, 9, 12 của liệu trình điều trị bằng khám lâm sàng, xét nghiệm sau từng đợt điều trị.
- Theo dõi đáp ứng ngay sau kết thúc liệu trình điều trị từ 2 đến 3 tháng bằng khám lâm sàng qua nội soi, chụp CT scan hoặc MRI.
- Theo dõi sống thêm và chất lượng cuộc sống: bằng gửi thư hoặc điện thoại. . .

2.3.5. Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu nghiên cứu

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo RECIST của tác giả Therasse và cộng sự năm 2000 qua khám lâm sàng, nội soi, CT scan hoặc MRI trước, trong và sau điều trị.
- Đánh giá độc tính trên 115 bệnh nhân nghiên cứu với hệ tạo huyết và chức năng gan thận theo phân loại của CTCAE phiên bản 4.0 (2009).
- Phân tích thời gian sống thêm toàn bộ theo Kaplan – Meier.
- Mô tả một số chỉ số về chất lượng cuộc sống theo bảng câu hỏi tự điền QLQ-C30 và QLQ-H&N35.

2.4. Xử lý số liệu

Bằng phần mềm SPSS 16.0.

2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với sự tự nguyện tham gia của bệnh nhân. Các thông tin và số liệu nghiên cứu của bệnh nhân được giữ bí mật.

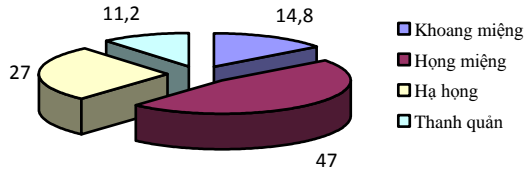
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới

Nhóm tuổi	Giới		Tổng số n (%)
	Nam n (%)	Nữ n (%)	
≤ 40	1	2	3 (2,6)
41 – 50	25	2	27 (23,5)
51 – 60	65	2	67 (58,3)
61 – 70	18	0	18 (15,6)
Tổng số	109 (94,8)	6 (5,2)	115 (100)

Tuổi trung bình $53,8 \pm 6,9$, thấp nhất là 26 tuổi, cao nhất 68 tuổi. Nam giới chiếm đại đa số với 109 bệnh nhân; tỷ lệ nam/nữ là 18,2/1.

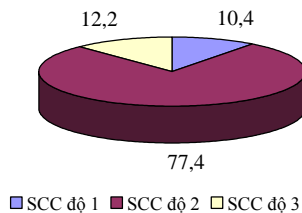
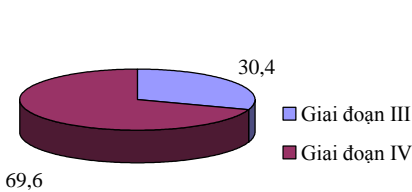


Biểu đồ 3.1. Vị trí u nguyên phát

Bảng 3.2. Kích thước u nguyên phát và hạch vùng

GD N \ GD T	GD T	T2	T3	T4	Tổng số
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N0 n (%)		0	8	18	26 (22,6)
N1 n (%)		3	15	20	38 (33,1)
N2 n (%)		5	7	24	36 (31,3)
N3 n (%)		5	4	6	15 (13,0)
Tổng số n (%)		13 (11,3)	34 (29,6)	68 (59,1)	115 (100)

13 bệnh nhân giai đoạn T2 (11,3%) và có tới 59,1% ở giai đoạn T4. 26 bệnh nhân N0 (22,6%). 30,4% bệnh nhân giai đoạn III và 69,6% giai đoạn IV.



Biểu đồ 3.2. Giai đoạn bệnh

Biểu đồ 3.3. Phân loại mô bệnh học

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3.4. Chấp hành điều trị các bệnh nhân nghiên cứu

Tuân thủ điều trị		n	Tỷ lệ %
Hóa trị tấn công	2 chu kỳ	18	15,7
	3 chu kỳ	97	84,3
Hóa xạ trị đồng thời	Ngày 1, 22	13	11,3
	Ngày 1, 22, 43	102	88,7
Tuân thủ hóa trị tấn công	Đúng đợt	56	48,7
	Kéo dài	59	51,3
Tuân thủ hóa xạ trị đồng thời	Đúng ngày	96	83,5
	Kéo dài	19	16,5

Tỷ lệ kéo dài chu kỳ hóa trị tấn công gặp ở 59 bệnh nhân (51,3%) và số bệnh nhân kéo dài thời gian hóa xạ trị đồng thời là 19 bệnh nhân (16,5%).

97 bệnh nhân thực hiện đủ 3 chu kỳ TCF tấn công, 102 bệnh nhân thực hiện đủ 3 đợt cisplatin đồng thời.

Bảng 3.5. Phân tích chỉ số P.S trước và sau điều trị

So sánh chỉ số P.S		Sau điều trị			Tổng số
		0	1	2	
Trước điều trị	0	6	9	3	18
	1	0	76	21	97
Tổng số		6	85	24	115

Chỉ số P.S xấu rõ rệt có ý nghĩa thống kê rõ rệt sau khi kết thúc điều trị, với $p < 0,0001$.

100% có chỉ số P.S là 0, 1 trước điều trị. Sau điều trị xuất hiện 24 bệnh nhân có P.S là 2.

Bảng 3.6. Đáp ứng thực thể sau điều trị

Điều trị / Đáp ứng	Hóa trị tấn công n (%)	Hóa xạ đồng thời n (%)	p
Hoàn toàn (%)	58 (50,4)	47 (40,9)	$> 0,05$
Một phần	57 (49,6)	54 (47,0)	$> 0,05$
Không thay đổi	0	14 (12,1)	-
Tiến triển	0	0	-
Tổng số	115 (100)	115 (100)	

115 bệnh nhân đáp ứng toàn bộ sau HTTC, tỷ lệ này là 87,9% (101 bệnh nhân) sau hóa xạ trị đồng thời.

Có 14 bệnh nhân bệnh giữ nguyên sau hóa xạ trị đồng thời ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Độ độc tính tế bào máu

Độ độc tính		Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4
Tế bào máu					
Bạch cầu	Sau hóa trị tấn công	41 (35,6)	10 (8,7)	8 (7,0)	0
	Sau hóa xạ trị đồng thời	48 (41,7)	17 (14,8)	3 (2,6)	0
BC hạt	Sau hóa trị tấn công	40 (34,8)	6 (5,2)	13 (11,3)	0
	Sau hóa xạ trị đồng thời	42 (36,50)	13 (11,3)	6 (5,2)	0
Hb	Sau hóa trị tấn công	43 (37,4)	9 (7,8)	0	0
	Sau hóa xạ trị đồng thời	56 (48,7)	13 (11,3)	2 (1,7)	0
Tiểu cầu	Sau hóa trị tấn công	3 (2,6)	0	0	0
	Sau hóa xạ trị đồng thời	7 (6,1)	1 (0,9)	0	0

Bảng 3.8. Độ độc tính gan, thận

Độ độc tính		Độ 1 n (%)	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Chức năng gan, thận					
ALT/AST	Sau hóa trị tấn công	4 (3,5)	0	0	0
	Sau hóa xạ trị đồng thời	3 (2,6)	0	0	0
Urea/Creatinin	Sau hóa trị tấn công	19 (16,5)	0	0	0
	Sau hóa xạ trị đồng thời	25 (21,7)	0	0	0

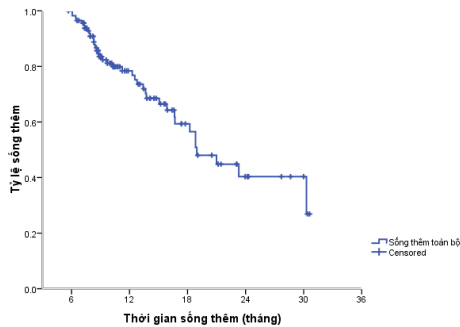
Bảng 3.9. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Độc tính	Độ độc tính	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3	Độ 4
	Nôn/buồn nôn	Sau HTTC	18 (15,6)	0	0
	Sau HXTĐT	21 (18,3)	5 (4,3)	0	0
Viêm miệng	Sau HTTC	20 (17,4)	1 (0,9)	0	0
	Sau HXTĐT	42 (36,5)	38 (33,0)	1 (0,9)	0
Rụng tóc	Sau HTTC	6 (5,2)	0	0	0
	Sau HXTĐT	45 (39,1)	15 (13,0)	0	0
Da	Sau HTTC	5 (4,3%)	0	0	0
	Sau HXTĐT	46 (40,0)	60 (52,2)	0	0

Sống thêm toàn bộ

Thời gian theo dõi trung bình là 12,9 tháng thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 20,7 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ 12 tháng ước tính 78,4%, sau 24 tháng ước tính 40,3%.

Thời gian theo dõi	Tình trạng BN		Tổng số
	Sống	Chết	
≤ 6 tháng	1	0	1
6 - ≤ 12 tháng	44	20	64
12 - ≤ 18 tháng	18	11	29
18 - ≤ 24 tháng	7	6	13
> 24 tháng	7	1	8
Tổng số	77	38	115

**Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ**

Bảng 3.10. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30

Chất lượng cuộc sống	Điểm trung bình	Chất lượng cuộc sống	Điểm trung bình
<i>Điểm chức năng</i>		<i>Điểm chỉ số đơn</i>	
Hoạt động	82,7 ± 29,5	Hụt hơi	30,7 ± 29,9
Làm việc	69,3 ± 34,5	Mất ngủ	32,0 ± 29,8
Nhận thức	79,7 ± 30,2	Mất ngon miệng	43,3 ± 31,6
Chức năng xã hội	61,5 ± 37,9	Táo bón	12,9 ± 23,0
<i>Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể</i>	58,1 ± 10,1	Tiêu chảy	12,1 ± 24,7
Mệt mỏi	38,1 ± 28,6	Vấn đề tài chính	68,4 ± 36,6
Nôn, buồn nôn	8,2 ± 17,7		
Đau	36,4 ± 32,9		

Điểm chất lượng cuộc sống tổng thể là 58,1.

Điểm chức năng hoạt động và nhận thức có điểm số cao nhất, tương ứng là 82,7 và 79,7.

Tài chính có điểm số tồi nhất (68,4) so với các chỉ số khác.

Bảng 3.11. Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ H&N35

Câu hỏi	Mức độ	Điểm	Câu hỏi	Mức độ	Điểm
Q31. đau miệng?		40,3	Q45. ho?		19,5
Q35. khó nuốt đồ lỏng?		25,9	Q46. khàn tiếng?		32,9
Q37. khó nuốt đồ cứng?		54,5	Q47. mệt mỏi?		39,4
Q38. nuốt nghẹn?		23,4	Q53. nói chuyện?		27,7
Q40. há miệng khó?		40,3	Q57. ở nơi công cộng?		20,3
Q41. khô miệng?		60,2	Q61. thuốc giảm đau?		57,1%
Q42. nước bọt dính?		51,1	Q62. dùng vitamin?		85,7%
Q43. vấn đề về ngủ?		23,4	Q63. dùng sonde ăn?		11,7%
Q44. vấn đề về nằm?		31,2	Q64. bị sút cân?		55,8%
			Q65. có tăng cân?		44,2%

Theo EORTC H&N35: Khô miệng (60,2); Khó nuốt đồ cứng (54,5); Nước bọt dính (51,1); Khít hàm (40,3); Mệt mỏi (39,4).

3.3. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị

3.3.1. Phân tích đáp ứng

Bảng 3.12. Đáp ứng điều trị theo các thói quen sinh hoạt

Đáp ứng		CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)
Hút thuốc	Có	23 (30,3)	42 (55,2)	11 (14,5)
	Không	24 (61,5)	12 (30,8)	3 (7,7)
	p	< 0,05	> 0,05	-
Uống rượu	Có	29 (34,5)	44 (52,4)	11 (13,1)
	Không	18 (58,1)	10 (32,2)	3 (9,7)
	p	> 0,05	> 0,05	-
Hút thuốc + uống rượu	Có	20 (29,9)	38 (56,7)	9 (13,4)
	Không	27(56,3)	16 (33,3)	5 (10,4)
	p	0,08	0,07	

Các bệnh nhân không hút thuốc có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân có thói quen này (tỷ lệ lần lượt là 61,5 và 30,3%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 3.13. Đáp ứng điều trị theo tuân thủ điều trị

Đáp ứng		CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)
Hóa trị tấn công	2 chu kỳ TCF	3 (16,7)	10 (55,5)	5 (27,8)
	3 chu kỳ TCF	40 (41,2)	48 (49,5)	9 (9,3)
Hóa xạ đồng thời	cis ngày 1, 22	4 (30,8)	3 (23,1)	6 (46,1)
	cis ngày 1, 22, 43	39 (38,2)	55 (53,9)	8 (7,9)
Hóa trị	Không trị hoãn	28 (50)	28 (50)	0
	Có	15 (25,4)	30 (50,8)	14 (23,8)
Xạ trị	Xạ liên tục	28 (29,2)	55 (57,3)	13 (13,5)
	Có gián đoạn	15 (78,9)	3 (15,8)	1 (5,3)

Bệnh nhân truyền đủ 3 chu kỳ TCF trong hóa trị tấn công có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa so với truyền 2 chu kỳ (với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 90,7 và 72,2%).

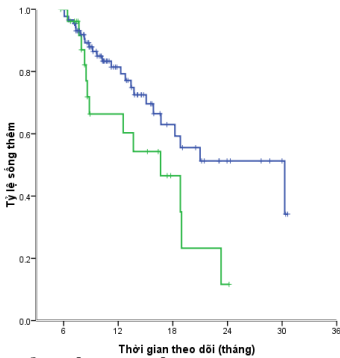
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cũng cao hơn (92,1% so với 53,9%) ở các bệnh nhân truyền đủ 3 chu kỳ cisplatin đồng thời xạ trị.

Khi phân tích tỷ lệ đáp ứng toàn bộ theo test Fisher, bệnh nhân truyền 3 chu kỳ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa với bệnh nhân truyền 2 chu kỳ ($p = 0,043$).

Bệnh nhân hóa xạ trị đồng thời đủ 3 đợt cisplatin có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa ($p = 0,001$).

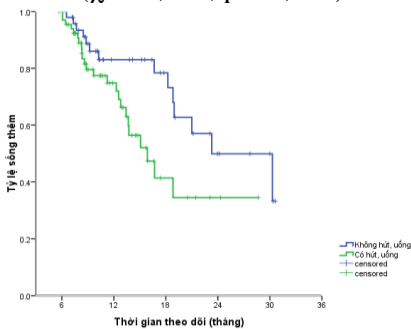
Các bệnh nhân được hóa trị tấn công đúng ngày có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn có ý nghĩa so với các trường hợp kéo dài ngày điều trị (100% so với 72,2%) ($p = 0,0001$).

3.3.2. Phân tích sống thêm



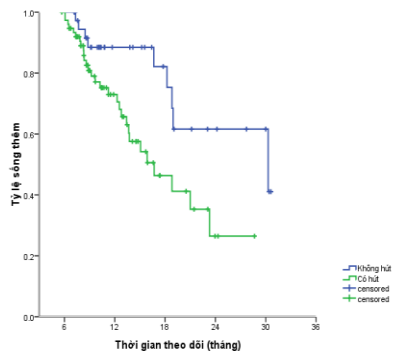
Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ so với thời gian phát hiện bệnh

$$(\chi^2 = 4,682, p = 0,030)$$



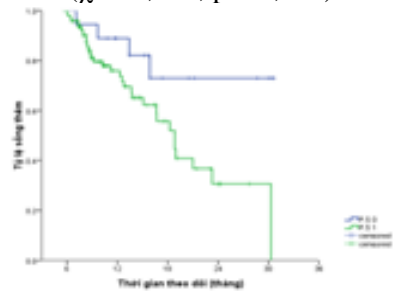
Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ so với cả hai thói quen (hút và uống)

$$(\chi^2 = 4,708, p = 0,030)$$



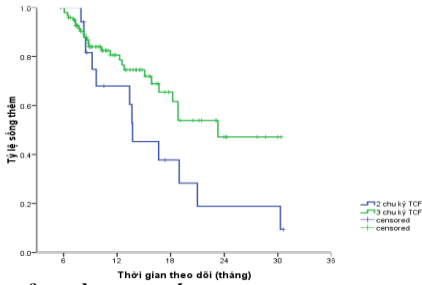
Biểu đồ 3.6. Sống thêm toàn bộ so với thói quen hút thuốc

$$(\chi^2 = 6,605, p = 0,010)$$

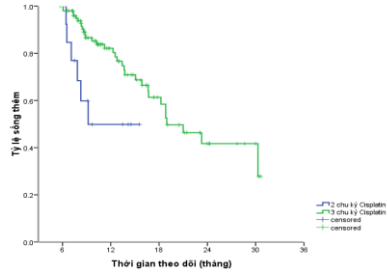


Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo P.S trước điều trị

$$(p = 0,034)$$

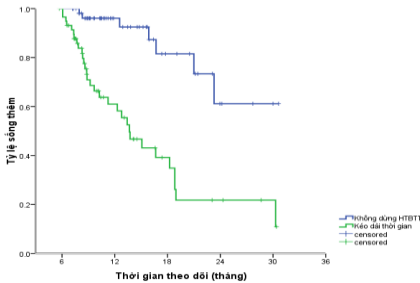


Biểu đồ 3.9. Sống thêm toàn bộ theo chu kỳ TCF trong hóa trị tấn công



Biểu đồ 3.10. Sống thêm toàn bộ theo chu kỳ cisplatin trong hóa xạ trị đồng thời

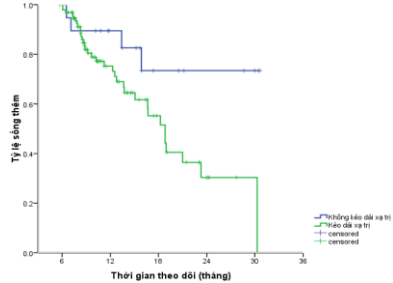
$$(\chi^2 = 4,122, p = 0,042)$$



Biểu đồ 3.11. Sống thêm toàn bộ so với kéo dài thời gian hóa trị tấn công

$$(\chi^2 = 21,8, p = 0,0001)$$

$$(\chi^2 = 5,8, p = 0,016)$$



Biểu đồ 3.12. Sống thêm toàn bộ so với kéo dài thời gian xạ trị

$$(\chi^2 = 4,5, p = 0,033)$$

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Thông tin chung bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Tuổi, giới

Độ tuổi trung bình tương đương so với các nghiên cứu trong và ngoài nước là dễ hiểu vì hầu hết các bệnh nhân được lựa chọn đều ở GD không mô được mà lại nhận phương thức điều trị nặng. Tuy nhiên, tuổi trung bình thấp hơn một vài nghiên cứu là do tiêu chuẩn đòi hỏi lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu hết sức chặt chẽ với chỉ số P.S là 0 hoặc 1. Còn ở một số thử nghiệm giai đoạn III trên thế giới còn lựa chọn cả những bệnh nhân có P.S là 2, như TAX324, bệnh nhân cao tuổi nhất 82, còn trong TAX323 bệnh nhân cao tuổi nhất là 80, thử nghiệm Hitt (2005) cũng cho thấy tuổi cao nhất là 75. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: nhóm tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ thấp (2,6%). Kết quả này cũng tương tự các thử nghiệm TAX323 và TAX32. Có lẽ do với nhóm

bệnh nhân trẻ tuổi này, thời gian phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ truyền thống với các ung thư đầu cổ nói chung (uống rượu và hút thuốc) chưa đủ dài để hình thành bệnh lý.

Hầu hết các nghiên cứu trong nước cho thấy tỷ lệ ung thư đầu cổ ở nam giới chiếm đa số vì tỷ lệ hút thuốc, uống rượu ở nam giới Việt Nam còn cao hơn nhiều so với nữ và phải chăng nam giới sẽ chịu đựng độc tính tốt hơn ở phác đồ điều trị mạnh hơn so với giới nữ.

4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng

Trong 115 bệnh nhân được nghiên cứu, vị trí họng miệng chiếm tỷ lệ cao nhất với 54 bệnh nhân (47%), tiếp theo là hạ họng 31 bệnh nhân (27%), khoang miệng 17 bệnh nhân (14,8%) và thanh quản 13 bệnh nhân (11,2%). Tỷ lệ các vị trí bị bệnh này cũng phù hợp với chỉ định điều trị, vì ở vị trí khoang miệng và thanh quản sẽ có chỉ định đầu tiên là phẫu thuật triệt căn (nếu có thể). Kết quả này cũng không khác nhiều so với các thử nghiệm khác. Các vị trí khoang miệng, họng miệng, hạ họng và thanh quản của các nghiên cứu lần lượt là 8%, 47%, 12%, 32% (Adelstein (2010); 13%, 34%, 23%, 30% (Hitt (2005))).

Điều dễ hiểu khi kết quả nghiên cứu này có 35 bệnh nhân giai đoạn III (30,4%) và 80 bệnh nhân giai đoạn IV (69,6%) vì đây là nghiên cứu chọn mẫu có chủ đích, bệnh nhân không mổ được và chưa di căn xa. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của L.V. Quảng (2012) trên các bệnh nhân ung thư lưỡi với 27,4% giai đoạn III và 72,6% giai đoạn IV. Tỷ lệ giai đoạn III trong nghiên cứu còn cao hơn nhiều so với các thử nghiệm hóa xạ tuần tự ngoài nước, có lẽ do kỹ thuật trong và sau phẫu trị của họ có điều kiện tốt hơn chúng ta. Mặt khác, thực tế tại Việt Nam việc xác định phẫu thuật triệt căn cũng là sự tính toán kỹ lưỡng không những đối với thầy thuốc mà cả về phía người bệnh, họ không dám đương đầu với những nguy cơ khi phẫu trị ở giai đoạn bệnh của họ.

100% bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số toàn trạng (P.S) là 0 và 1, đây là tiêu chuẩn bắt buộc khi lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu vì quá trình kéo dài thời gian điều trị liên tục (trên 6 tháng), cùng với các hóa chất mạnh sẽ ảnh hưởng rất nhiều tới chất lượng điều trị nếu thể trạng, sức khỏe người bệnh không cho phép. Nhưng cũng có tới 97/115 bệnh nhân có P.S là 1 trước điều trị (phải chăng do giai đoạn, do tới viện muộn). Đối với nghiên cứu của tác giả N.T.Tùng (2011) còn lựa chọn 100% có chỉ số P.S trước điều trị là 0 càng minh chứng cho việc đương đầu với các khó khăn khi điều trị hóa xạ kết hợp đối với người bệnh. Ngay đối với các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên thế

giới, số bệnh nhân có P.S là 2 chiếm tỷ lệ rất thấp mặc dù có thể tuổi người bệnh cao.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

4.2.1. Sự tuân thủ điều trị

115 bệnh nhân có đáp ứng sau hóa trị tân công được chỉ định hóa xạ trị đồng thời tiếp theo, liệu trình hóa xạ tuần tự này được các nghiên cứu thử nghiệm giai đoạn III chứng minh tính ưu việt của phác đồ TCF qua Hội nghị ASCO 2010, 2012 và tất cả đã hoàn thành đủ liều lượng xạ trị theo đúng phác đồ, tuy nhiên có 15,7% (18 bệnh nhân) chỉ thực hiện 2 chu kỳ TCF tân công (trung bình là 2,84 đợt), sau đó có 11,3% (13 bệnh nhân) chỉ thực hiện 2 chu kỳ cisplatin đồng thời (ngày 1, ngày 22) (trung bình 2,89 đợt). Và 62,6% bệnh nhân được truyền TCF tân công đúng theo ngày của phác đồ và 65,2% bệnh nhân hóa xạ trị liên tục không gián đoạn. Kết quả nghiên cứu của N.T.Tùng có 76,7% truyền đủ đợt hóa trị và 70% xạ trị liên tục. Lý giải sự tuân thủ không chặt chẽ này phần nhiều do độc tính và thể trạng người bệnh. Ngay cả trong các thử nghiệm giai đoạn III quy mô lớn, tỷ lệ bệnh nhân hoàn thành đúng liệu trình điều trị cũng không cao, ví dụ TAX324 có 73% bệnh nhân nhóm dùng TCF hoàn thành điều trị, ở TAX 23 có 75,7% bệnh nhân nhóm này hoàn thành, các lý do không điều trị chuẩn phác đồ của hai nghiên cứu thử nghiệm này là do bệnh tiến triển, do độc tính và thậm chí bệnh nhân tử vong.

Sở dĩ sự tuân thủ phác đồ không thực sự chuẩn có nhiều nguyên nhân, do độc tính của phác đồ 3 thuốc hóa chất mạnh, do thông tư của Bộ Y tế trước 8/2010 chỉ chi trả 50% tiền bảo hiểm cho nhóm thuốc chứa taxanes cho nên không phải bệnh nhân nào cũng đủ điều kiện kinh tế theo đúng liệu trình. Thực tế nghiên cứu can thiệp tại Việt Nam là thách thức với các nhà khoa học.

4.2.3. Đáp ứng điều trị

Trước đây, ung thư đầu cổ giai đoạn muộn tiến triển tại chỗ chưa di căn xa không mổ được thì việc điều trị chỉ mang tính giảm nhẹ triệu chứng, đó là xạ trị vớt vát tối đa và nhìn chung tiên lượng bệnh thường xấu. Các lý do khiến bệnh không mổ được là do sự xâm lấn lan rộng của khối u nguyên phát, di căn hạch cổ lớn, dính hoặc do cả hai yếu tố này. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 3 bệnh nhân T2N1 nhưng cũng không mổ được do hạch dính vào bó mạch. Một phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm cần xem xét một bệnh nhân không mổ được nếu không chắc chắn việc có thể loại bỏ tất cả bệnh tích (khối u và hạch vùng) hoặc kiểm soát tại chỗ sau phẫu thuật.

115 bệnh nhân trong nghiên cứu đã có đáp ứng toàn bộ sau hóa trị tấn công và có chỉ định hóa xạ trị đồng thời được khảo sát, phân tích đánh giá về kết quả điều trị. Với các triệu chứng cơ năng 100% thuyên giảm sau hóa trị tấn công, nhưng tỷ lệ này giảm xuống còn 111 bệnh nhân sau hóa xạ trị đồng thời (có 4 bệnh nhân không thay đổi các triệu chứng cơ năng), sự khác biệt xấu đi này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với việc xuất hiện chỉ số P.S là 2 sau khi kết thúc điều trị. Như vậy, thời gian điều trị kéo dài, độc tính hóa trị cũng như xạ trị tích lũy liên tục đã ảnh hưởng nhiều tới người bệnh, cần phải theo dõi nâng đỡ, chăm sóc dinh dưỡng tuyệt vời mới có thể chịu được liệu trình hóa xạ tuần tự kéo dài.

Kết quả của chúng tôi có thấp hơn nghiên cứu của N.T.Tùng (2011) khi 100% (60 bệnh nhân) có thuyên giảm triệu chứng sau điều trị, vì nghiên cứu này tất cả bệnh nhân đều có chỉ số P.S là 0.

4.2.4. Độc tính của liệu trình điều trị

Tỷ lệ hạ bạch cầu sau hóa trị tấn công và hóa xạ trị đồng thời lần lượt là 51,3% (59 bệnh nhân) và 59,1% (68 bệnh nhân). Trong đó, tỷ lệ hạ bạch cầu mức độ nặng (\geq độ 3) cao hơn sau hóa trị tấn công (với 8 bệnh nhân, chiếm 7%) so với 3 bệnh nhân (2,6%) sau hóa xạ trị đồng thời. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt mức độ nặng cao hơn so với hạ số lượng bạch cầu, với tỷ lệ lần lượt là 11,3 và 5,2%, tương ứng với hóa trị tấn công và hóa xạ trị đồng thời. Dòng tế bào hồng cầu ít bị ảnh hưởng hơn, chỉ thấy 2 bệnh nhân (1,7%) hạ Hb mức độ 3 sau hóa xạ trị đồng thời. Tiểu cầu là dòng tế bào máu ít bị ảnh hưởng nhất, chủ yếu độc tính ở mức độ 1 (độ nhẹ nhất). Qua kết quả, chúng tôi thấy độc tính với hệ tạo huyết chủ yếu xảy ra với dòng tế bào bạch cầu và xu thế tỷ lệ độc tính mức độ nặng cao hơn trong giai đoạn hóa trị tấn công. Kết quả nghiên cứu của N.T.Tùng (2011) cho tỷ lệ độc tính thấp hơn: hạ bạch cầu là 43,4% (độ 3, độ 4 chiếm 5%), hạ bạch cầu hạt 28,3% (3,3% độ 3). Điều này cũng dễ hiểu vì trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng 3 loại hóa chất và liệu trình hóa xạ tuần tự kéo dài, còn nghiên cứu của N.T.Tùng là hóa xạ trị đồng thời theo tuần với đơn hóa chất và chỉ áp dụng với ung thư hạ họng thanh quản.

Kết quả nghiên cứu về độc tính với hệ tạo huyết ở các thử nghiệm giai đoạn III của Vermorken (2007) và Hitt (2005) còn cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, song tỷ lệ nhập viện do sốt hạ bạch cầu cũng không nhiều. Tuy nhiên, Hitt cho thấy kết quả trái với dự kiến, độc

tính với TPF ít hơn so với nhóm CF. Vì các nghiên cứu này đã được chỉ định dùng kháng sinh và đặc biệt dùng thuốc kích thích sinh bạch cầu (G-CFS) dự phòng, điều này đối với các bệnh nhân Việt Nam chưa được vận dụng. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ được chỉ định dùng thuốc nâng bạch cầu, hồng cầu hoặc truyền máu chỉ khi số liệu trong các xét nghiệm cho phép, nếu không bệnh nhân phải tự chi trả, điều này là một phần nguyên nhân làm gián đoạn dẫn đến kéo dài thời gian điều trị của người bệnh.

Độc tính cấp tính ngoài hệ tạo huyết, chúng tôi thấy nổi lên hai tác dụng phụ nhiều nhất là tổn thương da và viêm niêm mạc họng miệng. Hai độc tính này là triệu chứng nổi bật nhất trong các biến chứng ngoài hệ tạo huyết do khi xạ trị sử dụng các trường chiếu xạ lớn trải dài từ nền sọ đến tận hố thượng đòn nên diện tích niêm mạc miệng bị tổn thương trong quá trình điều trị rất lớn. Trong kết quả, tỷ lệ viêm niêm mạc miệng độ I, II, III lần lượt là 36,5; 33,0 và 0,9%. Tỷ lệ viêm miệng các độ trong nghiên cứu của N.T.Tùng lần lượt là 3,3; 71,7; 23,3 và 1,7%. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết đều ở mức độ kiểm soát được khẳng nhận sự chăm sóc chuyên nghiệp của cơ sở đầu ngành điều trị ung thư ở Bệnh viện K. Tại nghiên cứu thử nghiệm của Hitt (2005), tỷ lệ viêm niêm mạc họng miệng cao hơn nhiều ở nhóm sử dụng phác đồ CF do liều 5-FU cao hơn so với liều ở nhóm PCF, từ đó các bệnh nhân cũng bị trì hoãn thời gian điều trị do độc tính.

Hiện nay, tại Bệnh viện K hầu hết bệnh nhân được săn sóc da ngay từ đầu bằng biafine hoặc sulfadiazin cho kết quả rất khả quan. Các chỉ định săn sóc da theo từng thời kỳ đã được chuẩn hoá và có đội ngũ săn sóc chuyên biệt. Trước khi bệnh nhân dùng bất kỳ sản phẩm nào trên da trong khi điều trị bắt buộc phải theo chỉ định của bác sĩ xạ trị, tránh dùng nước hoa, chất khử mùi và cồn bột phấn và tránh ánh sáng mặt trời càng nhiều càng tốt.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 40% bệnh nhân có biến chứng da diện tia độ I và 50,2% bệnh nhân có biến chứng da diện tia độ II sau khi kết thúc liệu trình điều trị. Kết quả này tương tự nghiên cứu của N.T.Tùng (2011) nhưng thấp hơn nghiên cứu của B.V.Quang (2012) với 53,5% độ I, II và 46,7% độ III, IV, có thể do lựa chọn mặt bệnh khác nhau (tác giả lựa chọn bệnh nhân ung thư vòm, còn nghiên cứu này là các ung thư đầu cổ khác) và do sự đánh giá chủ quan của mỗi thầy thuốc.

4.2.5. Theo dõi sống thêm và chất lượng cuộc sống sau điều trị

**Theo dõi sống thêm:*

115 bệnh nhân trong nghiên cứu này có thời gian theo dõi trung bình là $12,9 \pm 6,1$ tháng (thấp nhất 5,7; cao nhất 30,6 tháng), vì là các số liệu tiền cứu mà thời gian hoàn thành chương trình đào tạo không quá 4 năm, nên chúng tôi không có thời gian theo dõi dài hơn. Kết quả theo dõi thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $20,7 \pm 1,1$ tháng (tại thời điểm dừng nghiên cứu đã có 38 bệnh nhân tử vong và 77 bệnh nhân còn sống); cũng do số bệnh nhân tái khám không đầy đủ, nên trong phân tích chúng tôi chỉ đề cập tới tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Ước tính sống thêm toàn bộ sau 12 tháng là 78,4%; sau 24 tháng là 40,3%.

Trong một nghiên cứu ở Trung Quốc của tác giả Huang (2012) đã giảm liều của phác đồ TCF so sánh với phác đồ PF thấy lợi ích khi dùng docetaxel dựa trên hóa trị tấn công là rõ ràng, như sống thêm không tiến triển trung bình trong nhóm TPF dài hơn gấp 2.3 lần so với nhóm PF (435 ngày so với 188 ngày). Sự giảm liều này có thể đã góp phần vào tỷ lệ đáp ứng thấp hơn, mặc dù có đạt được lợi ích của sống thêm không tiến triển. Từ các kết quả này sẽ hình thành các thử nghiệm ngẫu nhiên trong tương lai quy mô lớn sẽ làm sáng tỏ hơn liều lượng tối ưu của docetaxel, cũng như xác nhận tính hiệu quả, độ dung nạp của các bệnh nhân châu Á nói riêng.

Giả thuyết của thử nghiệm TAX324 khi áp dụng liệu trình hóa xạ tuần tự là dựa trên kết quả của các nghiên cứu thử nghiệm giai đoạn II, III trước đây sử dụng chiến lược hóa trị tấn công tăng cường trước khi xạ trị đơn thuần; trong các thử nghiệm này đã giảm đáng kể số lượng thất bại tại chỗ/tại vùng nhưng giảm di căn xa không nhiều. Tương tự vậy, các nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời đơn thuần cho thấy tỷ lệ thất bại tại chỗ/tại vùng thấp hơn so với xạ trị đơn thuần, nhưng chỉ tác động tối thiểu với di căn xa. Vì vậy, TAX324 kết hợp cả hóa trị tấn công và hóa xạ trị đồng thời trong nỗ lực để cải thiện kiểm soát tại chỗ/tại vùng, loại bỏ di căn xa và cải thiện sống thêm. Và phân tích kết quả chi tiết cho thấy nhóm sử dụng TPF có xu hướng sống thêm được cải thiện, với bất kể vị trí u nguyên phát, lý do cho điều trị, tình trạng hạch vùng, giai đoạn T và phẫu thuật triệt căn. Trong nghiên cứu bởi Vermorken, phác đồ hóa trị tấn công TPF được so sánh với PF theo sau xạ trị đơn thuần giống nhau ở cả hai nhóm với bệnh nhân không mổ được. Thử nghiệm này cũng đã chứng minh rằng TPF cải thiện tỷ lệ sống thêm với mức độ độc tính chấp nhận được.

**Chất lượng cuộc sống:*

Có 77/115 bệnh nhân còn sống tới thời điểm dừng nghiên cứu hoặc thời điểm thu thập thông tin. Các bệnh nhân này được trả lời các câu hỏi sẵn có theo 4 mức độ khác nhau của EORTC QLQ-C30 (dành cho sức khỏe chung) và QLQ H&N35 (dùng cho các bệnh nhân ung thư đầu cổ) và gửi lại điều tra viên, một số trường hợp được phỏng vấn trực tiếp qua điện thoại. Kết quả được phân tích theo EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Kết quả thu được theo QLQ-C30: điểm chất lượng cuộc sống tổng thể là 58, điểm chức năng hoạt động là 85, điểm chức năng nhận thức là 81; với các chỉ số đơn vấn đề tài chính có điểm số tối nhất là 69. Theo H&N35, các chỉ số không tốt lần lượt là: khô miệng (62), khó nuốt đồ cứng (57), nước bọt dính (52), khít hàm (43).

Đây là báo cáo đầu tiên về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư đầu cổ sau hóa xạ tuần tự. Tuy nhiên, do nhiều lý do khác nhau, chúng tôi đã không đo lường các chỉ số ở các thời điểm khác nhau để so sánh sự khác biệt, mà chúng tôi chỉ mô tả điểm số chất lượng tại thời điểm dừng nghiên cứu. Các điểm số về các triệu chứng theo cả hai bộ câu hỏi là điều đáng phân nản. Các triệu chứng mất ngủ, mệt mỏi, buồn nôn, tiêu chảy và táo bón dường như không ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân. Tuy nhiên, các triệu chứng cụ thể trong vùng đầu cổ biểu hiện những khó khăn nhất định của họ. Điều này tương tự kết luận của Abendstein (2005) qua nghiên cứu 167 bệnh nhân ung thư đầu cổ. Đặc biệt, điểm số về vấn đề tài chính trong nghiên cứu này rất kém, với số điểm 69.

Như vậy, hai bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và QLQ H&N35 là đáng tin cậy, có giá trị cao và có thể áp dụng với các bệnh nhân Việt Nam. Điều này cũng được khẳng định qua nghiên cứu ở 12 quốc gia ở châu Âu của Bjordal (2000), ở Thái Lan của Silpakit (2006). Tuy nhiên, chúng tôi khuyến nghị các nhà chức trách chuyên ngành ung thư Việt Nam nên biên soạn bộ câu hỏi căn cứ vào hai bộ nói trên để phù hợp với phong tục, tập quán Việt Nam, ví như các câu hỏi liên quan đến tình dục, cảm xúc chúng tôi chưa đề cập.

4.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị

4.3.1. Phân tích đơn biến:

Các chỉ số toàn trạng là yếu tố quan trọng để quyết định nguyên tắc điều trị triệt căn hay tạm thời. Và đối với các ung thư đầu cổ không phải ngoại lệ cho các nghiên cứu về vấn đề này. Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi thấy các bệnh nhân có chỉ số P.S là 0 trước điều trị có

thời gian sống thêm trung bình kéo dài hơn có ý nghĩa với các trường hợp P.S là 1 (25,6 so với 19,3 tháng; $p = 0,034$). Bệnh nhân có chỉ số P.S là 0 sau điều trị có thời gian sống thêm trung bình dài nhất, 25,6 tháng ($p = 0,0001$). Kết quả nghiên cứu của N.T.Tùng (2011) cũng cho con số tương tự, với thời gian sống thêm tỷ lệ thuận với chỉ số P.S. Các tác giả khác cũng cho các kết luận tương tự về giá trị tiên lượng của chỉ số P.S đối với sống thêm ở bệnh nhân ung thư đầu cổ, như tác giả Torre (2010) phân tích hồi quy Cox 179 bệnh nhân ung thư đầu cổ cho thấy chỉ số P.S là yếu tố tiên lượng độc lập quan trọng với sống thêm, hay của Rades (2012).

Thuốc lá, lạm dụng rượu là hai nguyên nhân chính sinh ung thư đầu cổ. Tại nghiên cứu này, bệnh nhân không có thói quen hút thuốc có thời gian sống thêm trung bình 24,6 tháng và thời gian sống thêm trung bình của 76 bệnh nhân hút thuốc là 17,9 tháng ($p = 0,010$). Và khi phân tích ở các bệnh nhân sử dụng cả hai thói quen xấu này thì bệnh nhân không có cả hai thói quen uống rượu và hút thuốc có thời gian sống thêm trung bình 23,2 tháng so với 18,1 tháng ở các bệnh nhân có cả hai thói quen ($p = 0,03$). Tác giả Agarwal (2009) báo cáo qua 627 bệnh nhân ung thư đầu cổ có tới 80,5% nghiện thuốc lá và đây cũng là yếu tố tiên lượng độc lập qua phân tích đa biến về kiểm soát tại chỗ/tại vùng kém cũng như thời gian sống thêm không bệnh ngăn. Kể cả trong phân tích tổng hợp của Pignon (2009) qua 93 thử nghiệm với 17346 bệnh nhân chỉ rõ yếu tố tiên lượng quan trọng là chỉ số toàn trạng.

Tỷ lệ đáng kể bệnh nhân ung thư đầu cổ có thói quen sử dụng thuốc lá và rượu mức độ nhiều. Nhất là ở bệnh nhân cao tuổi và nhiều trường hợp có nền tảng kinh tế xã hội thiếu thốn, từ đó dẫn đến tuân thủ điều trị kém. Kết quả phân tích của nghiên cứu này cho thấy, các bệnh nhân không được truyền đủ các chu kỳ hóa trị cũng như các trường hợp phải kéo dài thời gian điều trị đều có thời gian sống thêm trung bình ngắn hơn có ý nghĩa so với các trường hợp thực hiện đúng liệu trình điều trị. Tác giả Khalil (2003) phân tích tổng hợp từ 5 thử nghiệm lớn của 2564 bệnh nhân xạ trị cho thấy 13% bệnh nhân không nhận liệu trình điều trị đầy đủ và 25% phải điều trị kéo dài hơn 5 ngày so với bình thường. Tác giả L.V.Quảng (2012) cho biết: 16 bệnh nhân gián đoạn trong quá trình điều trị và những bệnh nhân có tỷ lệ đáp ứng kém hơn so với những trường hợp được điều trị đúng lịch trình (7 bệnh nhân đáp ứng một phần, 4 không đáp ứng và 5 bệnh tiến triển). Trong nghiên cứu của B.V. Quang (2012) tỷ lệ bệnh nhân truyền đủ 3 ngày cisplatin khi

hóa xạ trị đồng thời là 71,4% và 57,1% bệnh nhân điều trị đủ 6 đợt điều trị hóa chất. Theo tác giả, nguyên nhân chủ yếu các bệnh nhân không chấp hành đầy đủ các đợt điều trị hóa chất là do thể trạng giảm sút, mệt mỏi nhiều và độc tính.

Cũng như các kết quả thử nghiệm giai đoạn III khác, các bệnh nhân có đáp ứng trong nghiên cứu sau hóa trị tấn công được dự báo sẽ đáp ứng với hóa xạ trị đồng thời và kéo dài thời gian sống thêm hơn. Qua kết quả cho biết các bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau hóa trị tấn công có thời gian sống thêm trung bình dài hơn so với các trường hợp đáp ứng một phần. Tương tự như nghiên cứu của Prestwich (2011) trên 66 bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn muộn được hóa xạ tuần tự, tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị tấn công là 91% từ đó tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm ước chừng 80%. Tác giả Chilimoniuk (2010) đã có một báo cáo sớm về kết quả hóa xạ tuần tự TPF và cisplatin đồng thời cũng cho tỷ lệ đáp ứng tốt sau hóa trị tấn công và hy vọng sẽ có thời gian sống thêm kéo dài khi kết thúc nghiên cứu. Thử nghiệm giai đoạn III của Hitt (2005) so sánh hai phác đồ hóa trị tấn công PF và TPF. Mặc dù, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm TPF không cao hơn đáng kể so với PF (88% so với 78%), song tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm ở nhóm TPF được cải thiện đáng kể.

4.3.2. Phân tích đa biến:

Chúng tôi tiến hành phân tích đa biến từ các dữ liệu trong phân tích đơn biến như đã đề cập ở trên trong các bệnh nhân được nghiên cứu bằng phân tích hồi quy Cox trong phần mềm SPSS 16.0. Chúng tôi lấy đáp ứng sau hóa trị tấn công là biến duy nhất để điều chỉnh. Qua phân tích, chúng tôi nhận thấy các yếu tố tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến lần lượt là chỉ số P.S sau hóa xạ trị đồng thời (95% CI: 2,981-15,041; $p = 0,00001$); trì hoãn thời gian hóa trị tấn công (95% CI: 1,520-9,989; $p = 0,005$). Chưa di căn hạch vùng có xu hướng sống tốt hơn so với các bệnh nhân đã có di căn hạch vùng ($p = 0,081$).

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi bị hạn chế ở một số khía cạnh, bao gồm cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ, hóa trị liệu theo từng cá nhân không ngẫu nhiên, sự đa dạng các vị trí khối u phát sinh từ khu vực đầu cổ, thời gian theo dõi không đủ dài. Các thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn III trong tương lai quy mô lớn sẽ làm sáng tỏ hơn hiệu quả tối ưu của taxanes, cũng như xác nhận tính hiệu quả, độ dung nạp, chất lượng cuộc sống, chi phí và đặc biệt về lợi ích về sống thêm của liệu trình này trên các bệnh nhân Việt Nam nói riêng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 115 bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn không mở được bằng hóa xạ tuần tự, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị:

- 84,3% truyền đủ 3 chu kỳ TCF; 48,7% không trì hoãn hóa trị tấn công. 88,7% truyền đủ 3 chu kỳ cisplatin; 83,5% không kéo dài thời gian xạ trị. 100% bệnh nhân chỉ số P.S là 0, 1 trước điều trị, sau điều trị có 24 bệnh nhân P.S là 2 ($p < 0,0001$).

- 100% thuyên giảm triệu chứng cơ năng sau hóa trị tấn công, có 4 bệnh nhân không thay đổi sau hóa xạ trị đồng thời ($p < 0,0001$). 100% đáp ứng toàn bộ sau hóa trị tấn công, 87,9% đáp ứng toàn bộ sau hóa xạ trị đồng thời (12,1% bệnh giữ nguyên).

- Yếu tố tiên lượng tốt cho đáp ứng điều trị: không hút thuốc, giai đoạn T sớm, giai đoạn III.

- Độ tính hạ bạch cầu hạt hay gặp nhất: 5,2% độ 3, 47,7% độ 1, 2. Tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1, 2 là 56,5%, độ 3 là 2,6%. 1,7% hạ Hb độ 3. Độ tính tới chức năng gan, thận chỉ gặp ở độ 1 với tỷ lệ thấp. Độ tính ngoài hệ tạo huyết: 33,9% viêm miệng độ 2, 3; 52,2% viêm da độ 2; 4,3% nôn độ 2 và 13% rụng tóc độ 2.

- Thời gian theo dõi trung bình 115 bệnh nhân là 12,9 tháng (5,7-30,6 tháng), sống thêm toàn bộ trung bình là $20,7 \pm 1,1$ tháng. Thời gian sống thêm trung bình toàn bộ sau 12 tháng, 24 tháng ước tính lần lượt là 78,4%, 40,3%.

- Chất lượng cuộc sống theo EORTC QLQ C30: điểm tổng thể 58,1; chức năng hoạt động 82,7; chức năng nhận thức 79,7; tài chính 68,4. Theo EORTC QLQ H&N35: khô miệng 60,2; khó nuốt đồ cứng 54,5; khít hàm 40,3; mệt mỏi 39,4.

2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị:

- Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng tốt cho sống thêm toàn bộ là: bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh ≤ 6 tháng; bệnh nhân không có thói quen hút thuốc; bệnh nhân không có cả hai thói quen uống rượu và hút thuốc; bệnh nhân hóa trị tấn công với 3 chu kỳ TCF; bệnh nhân được hóa xạ trị đồng thời với 3 chu kỳ cisplatin; bệnh nhân có chỉ số P.S là 0 trước điều trị; bệnh nhân không kéo dài thời gian xạ trị.

- Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng độc lập tốt cho sống thêm là: Chỉ số P.S sau hóa xạ trị đồng thời (95% CI: 2,981-15,041; $p = 0,0001$). Trì hoãn thời gian hóa trị tấn công (95% CI, 1,290-34,369; $p = 0,024$).