

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ YẾU TỐ DỰ BÁO KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ
UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN II - III

Phạm Lâm Sơn¹, Vũ Hồng Thăng^{1,2}, Bùi Quang Vinh³

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số yếu tố dự báo kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng (UTVMH) giai đoạn II - III bằng Cisplatin liều hàng tuần phối hợp với xạ trị điều biến liều. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 68 bệnh nhân (BN) UTVMH giai đoạn II - III. BN thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được điều trị bằng phác đồ: Hóa xạ trị (HXT) đồng thời bằng Cisplatin liều 40 mg/m² da cơ thể hàng tuần kết hợp xạ trị điều biến liều, có hoặc không có hóa chất hỗ trợ. **Kết quả:** Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình trong nghiên cứu: 34,4 ± 9,15 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ: 12 tháng, 24 tháng và 36 tháng lần lượt là 97%, 91,1% và 88%. **Kết luận:** Giai đoạn HXT là yếu tố tiên lượng cho thời gian sống thêm toàn bộ. Thể tích u và lượng EBV trước điều trị có sự khác biệt, tuy vậy chúng không phải là yếu tố tiên lượng kết quả điều trị trong nghiên cứu này.

* **Từ khóa:** Ung thư vòm mũi họng; Hóa xạ trị; Xạ trị điều biến liều; Yếu tố tiên lượng; Sống thêm toàn bộ.

STUDY ON SEVERAL PROGNOSTIC FACTORS FOR
CHEMORADIOTHERAPY OUTCOME OF NASOPHARYNGEAL
CANCER STAGE II - III

Summary

Objectives: To evaluate several prognostic factors treatment outcome of nasopharyngeal cancer stage II-III with a weekly dose of Cisplatin in combination with Intensity Modulated Radiation Therapy. **Subjects and methods:** An uncontrolled clinical interventional study on 68 nasopharyngeal cancer (NPC) patients with

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Người phản hồi: Phạm Lâm Sơn (phamlamson@gmail.com)

Ngày nhận bài: 11/10/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 24/10/2022

<https://doi.org/10.56535/jmpm.v47i9.221>

stage II-III. These patients received Intensity Modulated Radiation Therapy combination with Cisplatin 40 mg/m² body skin weekly for 6 weeks of radiotherapy, with or without adjuvant chemotherapy added. **Results:** The average overall survival time of the study: 34.4 ± 9.15 months. Overall survival rates: 12 months, 24 months, and 36 months were 97%, 91.1%, and 88%, respectively. **Conclusion:** Interruption of chemoradiotherapy is a prognostic factor for the overall survival time. Tumor volume and EBV reactivation before treatment were different, but they were not prognostic factors of treatment outcome in this study.

* *Keywords: Nasopharyngeal cancer; Chemoradiotherapy; Intensity Modulated Radiotherapy; Prognostic factors; Overall survival time.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

UTVMH là sự biến đổi ác tính của lớp biểu mô phủ vòm mũi họng. Việt Nam nằm trong vùng có tỷ lệ mắc UTVMH trung bình, bệnh đứng thứ 9 trong các loại ung thư nói chung và hay gặp nhất trong các khối u ở vùng đầu cổ [9]. Vòm họng nằm khuất sau các cơ quan nhạy cảm như mắt, mũi, tai, tuyến mang tai, não, liên quan trực tiếp với nền sọ và một số dây thần kinh sọ não nên xạ trị là phương pháp điều trị chính. Ở Việt Nam, thể mô bệnh học của UTVMH chủ yếu là ung thư biểu mô không sừng hóa không biệt hóa, thể mô học này khá nhạy cảm với điều trị hóa chất và tia xạ. Hiện nay, HXT đồng thời với các phương thức kết hợp với Cisplatin có (hoặc không) hóa chất hỗ trợ hoặc tân hỗ trợ là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTVMH giai đoạn tiến triển [5]. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều tạo ra phân bố liều theo hình dạng

khối u tốt hơn kỹ thuật xạ trị 3D-CRT, đặc biệt là các hình dạng lồi, lõm, cho phép nâng liều điều trị tại khối u và giảm liều đối với các tổ chức lành xung quanh, từ đó làm tăng khả năng kiểm soát u, đồng thời làm giảm các biến chứng nghiêm trọng do xạ trị đối với mô lành như khít hàm, hoại tử thùy thái dương, khô miệng. Từ năm 2015, Bệnh viện K đã tiến hành HXT cho bệnh nhân UTVMH giai đoạn III - IV bằng Cisplatin và xạ trị điều biến liều. Kết quả bước đầu cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ khá tốt [1]. Hiện nay chưa có nghiên cứu nào về dự báo kết quả điều trị cho BN UTVMH giai đoạn II - III bằng Cisplatin liều hàng tuần kết hợp xạ trị điều biến liều. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Xác định một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị UTVMH giai đoạn II - III bằng Cisplatin liều hàng tuần phối hợp với xạ trị điều biến liều.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

68 BN UTVMH giai đoạn II - III có chỉ định HXT, đồng ý tham gia nghiên cứu, thời gian nhập viện từ 01/2017 - 12/2019 tại Bệnh viện K. Thời gian kết thúc nghiên cứu là 30/4/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN UTVMH được chẩn đoán giai đoạn II(N1) - III (AJCC-2010), mô bệnh học là ung thư biểu mô không sừng hóa, không biệt hóa; tuổi ≤ 75 ; chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 80 ; không có chống chỉ định hóa chất, xạ trị.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có hai ung thư đồng thời. Đang mắc bệnh phổi hợp ảnh hưởng đến thực hiện điều trị; Phụ nữ đang mang thai hoặc đang cho con bú; BN bỏ điều trị ngoài lý do chuyên môn; BN không đồng ý tiếp tục tham gia nghiên cứu với bất cứ lý do nào.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

* *Cỡ mẫu và chọn mẫu*: BN đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu. Tổng cộng có 68 BN đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Các BN thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu được điều trị bằng phác đồ: HXT đồng thời bằng Cisplatin mỗi tuần 40 mg/m² diện tích da cơ thể, truyền ngày đầu tiên của mỗi tuần xạ trị trong

6 tuần. Toàn bộ BN được xạ trị đủ liều kỹ thuật điều biến liều bằng máy xạ trị gia tốc chuẩn collimator đa lá với liều 2,12 Gy/lần/ngày, 5 ngày/tuần, xạ trị đủ 33 lần chia làm 6 tuần và 3 ngày theo RTOG 0615 [3]. Thời gian nghỉ sau xạ trị là 4 tuần, sau đó BN có thể được truyền hóa chất hỗ trợ với phác đồ CF 3 chu kỳ (Cisplatin 80 mg/m² da cơ thể ngày 1, 5FU 1000 mg/m² da ngày 2 - 5) nếu chứng minh được còn tồn thương ung thư trên lâm sàng hoặc cận lâm sàng.

BN được theo dõi trong quá trình điều trị: 3 tháng/lần trong 2 năm đầu tiên, 6 tháng/lần trong những năm tiếp theo. BN tái phát, di căn xa được tiếp tục điều trị phụ thuộc vào tình trạng thực tế.

* *Các biến số nghiên cứu, công cụ và phương tiện nghiên cứu*: Ghi nhận tuổi, giới tính, định lượng EBV-DNA huyết tương trước điều trị (dương tính khi EBV ≥ 100 copies/mL), đo thể tích u trước điều trị bằng chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ, ghi nhận tuân thủ điều trị, thời gian gián đoạn HXT. Đánh giá đáp ứng điều trị chung của phác đồ theo RECIST (có 4 mức độ: Đáp ứng hoàn toàn, một phần, không đáp ứng và bệnh tiến triển).

Ước lượng thời gian sống thêm toàn bộ theo phương pháp Kaplan- Meier, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Bệnh án nghiên cứu được sử dụng để ghi toàn bộ các thông tin liên quan đến biến số nghiên cứu. Các hệ thống máy

xạ trị gia tốc chuẩn collimator đa lá hiện có tại Bệnh viện K với thông số kỹ thuật, tính năng, suất liều được hiệu chuẩn hàng tuần tương tự nhau. Các bước tiến hành từ khám tuyển BN đến lập kế hoạch điều trị, điều trị, theo dõi đều tuân thủ theo quy trình chuyên môn của Bộ Y tế đã ban hành.

* *Đạo đức nghiên cứu:* Nghiên cứu này nằm trong đề tài “Đánh giá kết quả điều trị phối hợp Cisplatin liều thấp và xạ trị điều biến liều bệnh ung thư vòm họng giai đoạn IIB - III” đã được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận ngày 06/01/2017, số chứng nhận 14/HĐĐĐĐHYHN.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

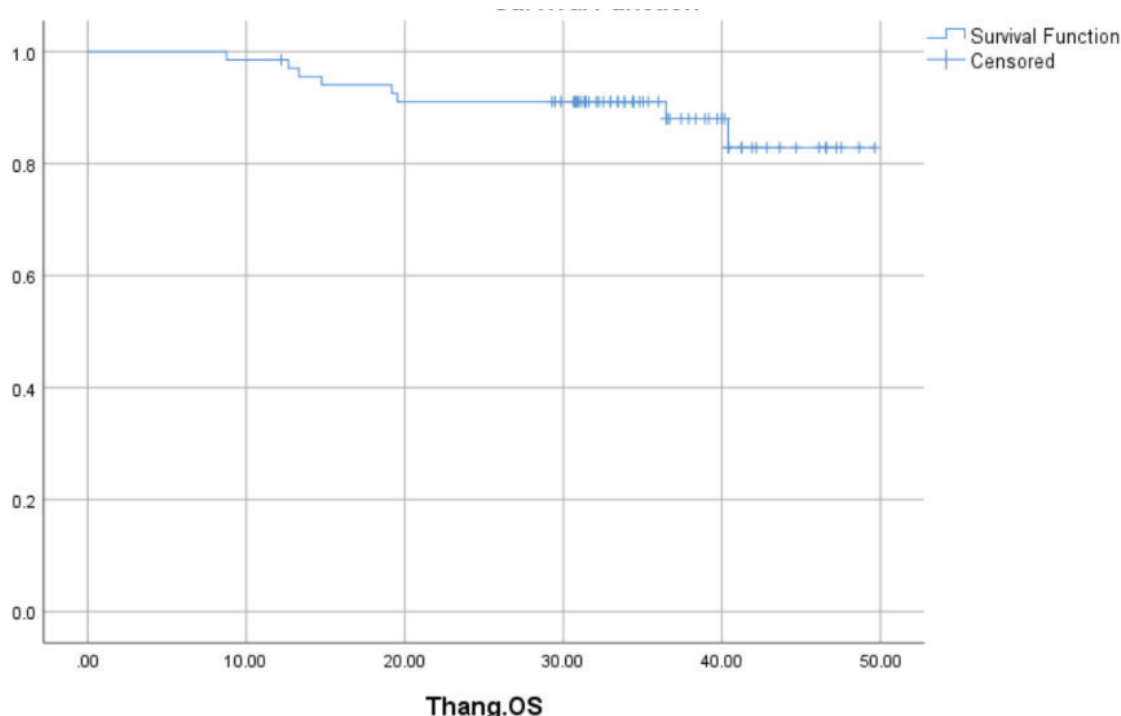
Bảng 1: Đặc điểm chung.

Đặc điểm	Số BN (n = 68)	Tỷ lệ (%)
Trung vị tuổi	47,4	
Giới tính		
Nam	42	61,8
Nữ	26	38,2
Hoàn thành phác đồ điều trị		
HXT đồng thời với 6 đợt Cisplatin	53	77,9
HXT đồng thời với 5 đợt Cisplatin	7	10,3
HXT đồng thời với 1 - 4 đợt Cisplatin	8	11,8
Gián đoạn HXT		
Không gián đoạn	15	22,1
Gián đoạn ≤ 1 tuần	23	33,8
1 < gián đoạn ≤ 3 tuần	20	29,4
> 3 tuần	10	14,7
Lượng EBV trước ĐT (copies/mL)		
Âm tính (EBV < 100) [4]	15	22,1
Dương tính (EBV ≥ 100)	53	77,9
Thể tích khối u (điểm cut-off = 14,18 cm³)		
V ≤ 14,18	15	22,1
V > 14,18	53	77,9
$\bar{X} \pm SD = 11,08 \pm 8,33$		

- Trung vị tuổi của BN nghiên cứu là 47,4. Tỷ lệ nam giới/nữ giới là 1,62. Theo nhiều nghiên cứu về dịch tễ học, đây là khoảng tuổi thường gặp nhất của UTMH tại các nước nằm trong vùng dịch tễ. Tuổi trung bình trong nghiên cứu này cũng phù hợp với các nghiên cứu được thực hiện trước đây ở trong và ngoài nước.

- Số BN hoàn thành đủ 6 chu kỳ HXT là 77,9%, 5 chu kỳ là 10,3%, hoàn thành 1 - 4 chu kỳ là 11,8% nếu tính từ ≥ 4 chu kỳ thì tỷ lệ lên đến 98,5%. So với phác đồ tương tự nhưng xạ trị kỹ thuật 3D-CRT của Chen và

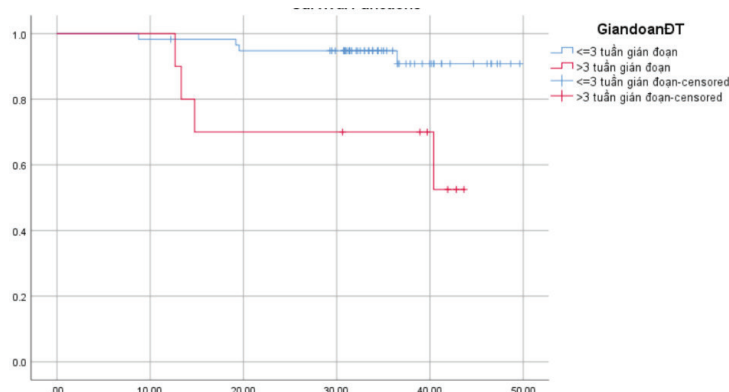
CS [3] thực hiện HXT đồng thời với Cisplatin 40 mg/m²/tuần x 7 chu kỳ, thì tỷ lệ hoàn tất hơn 4 chu kỳ trong nghiên cứu chỉ là 78%. Cũng với phác đồ tương tự như của chúng tôi nhưng BN được xạ trị bằng máy cobalt và liều Cisplatin hàng tuần là 30 mg/m² da, tác giả Đặng Huy Quốc Thịnh [2] có kết quả với 103 BN (85,1%) hoàn tất đủ 6 chu kỳ Cisplatin 30 mg/m²/tuần như theo kế hoạch điều trị. Có 10 BN (8,3%) nhận 05 chu kỳ Cisplatin và 8 BN (6,6%) nhận 4 chu kỳ Cisplatin. Tỷ lệ BN nhận hơn 4 chu kỳ Cisplatin là 93,4%.



Biểu đồ 1: Đường cong thời gian sống thêm toàn bộ.

Thời gian sống thêm trung bình: $34,4 \pm 9,15$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS): 12 tháng (97%), 24 tháng (91,1%), 36 tháng (88%), 48 tháng là 82,2%. Số BN xảy ra các biến cố tử vong hầu hết trong khoảng thời gian 29 tháng kể từ khi điều trị. Khi so sánh với xạ trị đơn thuần, chúng tôi thấy xạ trị đơn thuần tuy kết quả đáp ứng khá tốt nhưng chưa đủ với UTMH giai đoạn này khi cho các kết quả sống thêm thấp hơn. Đặng Huy Quốc Thịnh (2012) nghiên cứu so sánh phác đồ HXT đồng thời NPC II theo hướng dẫn của Diễn đàn hợp tác hạt nhân châu Á (FNCA) với xạ trị đơn thuần cho kết quả: Sống thêm toàn bộ 3 năm ở nhóm HXT cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 80,6% so với 72,9%. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0097$). Sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm HXT cao hơn nhóm xạ trị đơn thuần: 64% so với 47,1%, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0032$) [2]. Khi so sánh với các phác đồ hóa xạ trị chúng tôi thấy hầu hết các nghiên cứu của các nước châu Âu, châu Mỹ áp dụng HXT đồng thời liều cao, xen kẽ mỗi 3 tuần. Tuy nhiên, thách thức lớn của các nghiên cứu này là tỷ lệ độc tính cấp gia tăng, số BN hoàn tất được toàn bộ liệu trình điều trị tương đối

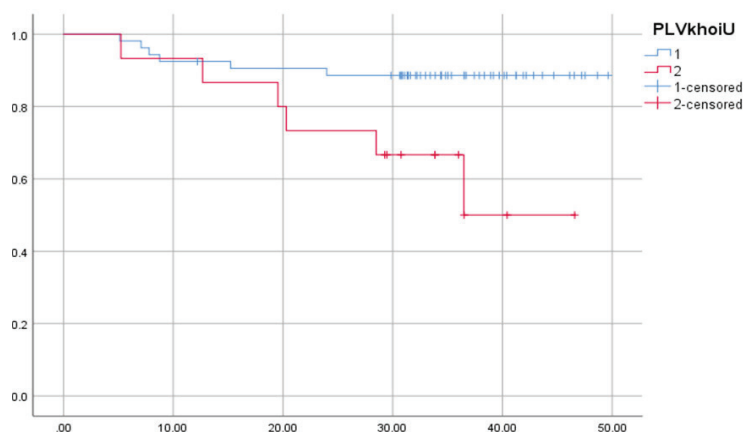
thấp. Tác giả Wee và CS (2005) NC tại Singapore so sánh pha III điều trị phối hợp HXT và xạ trị đơn thuần trên BN UTMH giai đoạn III, IV như phác đồ trên (thử nghiệm 9901). Tổng số có 221 BN được nghiên cứu. Kết quả, tỷ lệ sống thêm 2 năm, 3 năm toàn bộ ở nhóm HXT và nhóm xạ trị đơn thuần tương ứng là 78%, 85% và 65%, 80%, tỷ lệ sống thêm 2 năm, 3 năm không bệnh ở 2 nhóm tương ứng là 57% và 75%, 53,7% và 72% [10]. So sánh điều trị IMRT và xạ trị 2D, Du và CS (2019) [6] công bố nghiên cứu trên 13304 BN trong phân tích gộp, trong đó 5212 người nhận xạ trị điều biến liều và 8092 người được phân bổ cho nhóm xạ trị 2D-CRT đơn thuần. So với điều trị 2D-CRT, nhóm xạ trị điều biến liều có sự kiểm soát trong 5 năm tốt hơn ($OR = 1,70$; 95%CI = 1,36 - 2,12), sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng ($OR = 2,08$; 95%CI = 1,82 - 2,37) và sống thêm không bệnh ($OR = 1,40$; KTC 95% = 1,26 - 1,56). Những kết quả của các tác giả trên đều cho thấy việc phối hợp HXT đặc biệt là xạ trị với kỹ thuật điều biến liều luôn mang lại kết quả tốt hơn so với xạ trị đơn thuần trong cải thiện tỷ lệ khỏi bệnh, thời gian sống thêm cũng như mức độ đáp ứng điều trị.



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ liên quan đến gián đoạn điều trị.

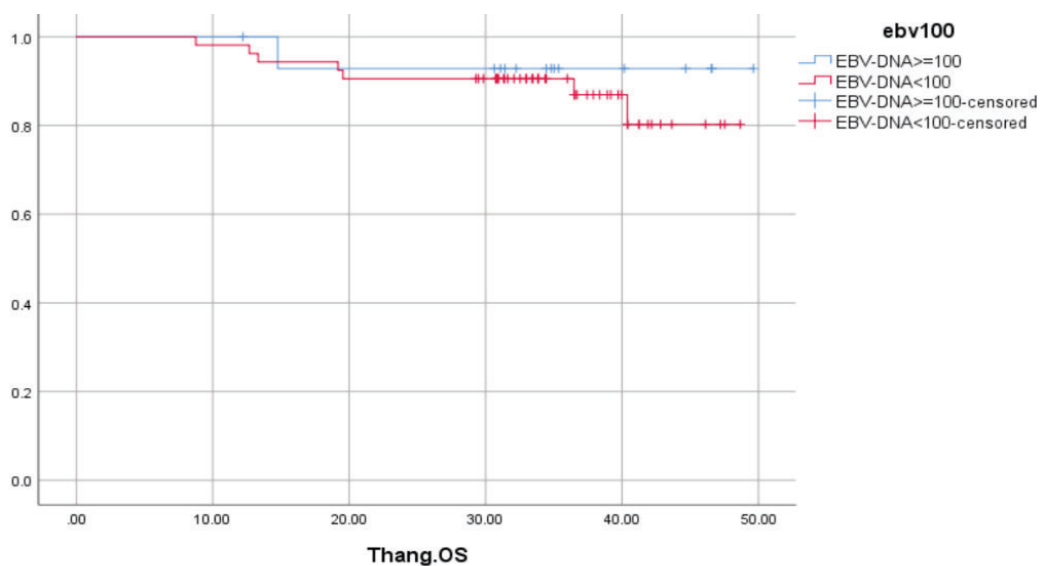
Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của những BN bị gián đoạn ≤ 3 tuần và > 3 tuần lần lượt là 47,4 tháng và 34,1 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$. Việc gián đoạn điều trị đã được khẳng định có ảnh hưởng xấu tới kết quả điều trị ung thư, do làm tăng sự tái sinh lượng tế bào ung thư dẫn đến giảm tỷ lệ kiểm soát tại vùng và tỷ lệ sống thêm toàn bộ của các BN. Theo một số nghiên cứu cho thấy hoãn điều trị > 40 ngày là yếu tố tiên lượng xấu cho các BN ung thư đầu

cổ giai đoạn sớm; thời gian xạ trị kéo dài trên 12 tuần là yếu tố tiên lượng xấu cho kết quả kiểm soát bệnh trong UTMH giai đoạn sớm. Theo nghiên cứu của Angela L. Mazul (2020) [8] sống thêm toàn bộ 5 năm là 59,7% (59,1% - 60,3%) trong số những người có gián đoạn điều trị 47 - 53 ngày, giảm đáng kể sau mỗi tuần tiếp theo cho đến khi hoàn thành (81 + ngày: 38,4% [36,2% - 40,7%]). Các phân tích đa biến cho thấy nguy cơ tử vong gia tăng khi tăng gián đoạn điều trị.



Biểu đồ 3: Đường cong sống thêm toàn bộ liên quan đến thể tích u.

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của những BN có thể tích $u \leq 14.18 \text{ cm}^3$ và những BN có thể tích $u > 14.18 \text{ cm}^3$ lần lượt là 46,9 tháng và 39,7 tháng ($p = 0,061$). Thể tích khối u trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $16,5 \text{ cm}^3$. Khi phân tích đa biến chúng tôi thấy điểm cut-off của thể tích khối u liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh là $14,181 \text{ cm}^3$. Tuy nhiên, thể tích u không phải là yếu tố dự báo kết quả sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi do $p > 0,05$.



Biểu đồ 4: Đường cong sống thêm toàn bộ liên quan đến lượng EBV.

Đường cong thể hiện lượng EBV-DNA huyết tương có xu hướng dự báo sống thêm toàn bộ, sống thêm toàn bộ 3 năm trung bình của BN có lượng EBV-DNA < 100 và ≥ 100 lần lượt là 47,1 và 44,4 tháng, tuy nhiên yếu tố này chưa đủ để ảnh hưởng đến dự báo kết quả sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu này ($p = 0,152$). Theo nhiều nghiên cứu, nồng độ EBV-DNA trong huyết tương trước và sau điều trị có vai trò quan trọng trong tiên lượng

bệnh và đánh giá điều trị. Nồng độ EBV-DNA huyết tương cao trước điều trị là yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm khả năng đáp ứng với điều trị và tỉ lệ sống thêm ở BN UTMH. Ngược lại nồng độ EBV-DNA huyết tương thấp trước điều trị là yếu tố tiên lượng tốt, làm tăng khả năng đáp ứng với điều trị và cải thiện thời gian sống thêm của BN. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số BN có lượng EBV-DNA huyết tương ≥ 100 copies/ml trước điều trị là

77,9%, < 100 copies/mL là 22,1% (nồng độ trung bình trong nghiên cứu là $9995 \pm 16,374$ copies/mL). Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chen (2015) tại Trung Quốc với 77% BN có nồng độ EBV-DNA huyết tương ≥ 100 copies/mL trước điều trị [4].

KẾT LUẬN

Gián đoạn HXT là yếu tố tiên lượng cho kết quả điều trị cho BN UTVMH giai đoạn II - III được HXT điều biến liều kết hợp Cisplatin liều thấp hàng tuần. Thử tích u và lượng EBV trước điều trị có sự khác biệt, tuy vậy không có giá trị tiên lượng trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Vinh Quang, Phạm Lâm Sơn NCH (2016). Đánh giá hiệu quả bước đầu xạ trị điều biến liều bệnh ung thư vòm họng. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*; 1:331-336.

2. Đặng Huy Quốc Thịnh (2012). Hóa Xạ Trị Đồng Thời Carcinoma Vòm Hầu Giai Đoạn Tiên Xa Tại Chỗ - Tại Vùng. Luận án tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Dược TP HCM.

3. Chen L., Hu C.S., Chen X.Z., et al (2012). Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3

multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 13(2):163-171. doi:10.1016/S1470-2045(11)70320-5

4. Chen M., Yin L., Wu J., et al (2015). Impact of plasma Epstein-Barr virus-DNA and tumor volume on prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Int*. doi:10.1155/2015/617949

5. Chen Y.P., Liu X., Zhou Q., et al (2021). Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*; 398(10297): 303-313. doi:10.1016/S0140-6736(21) 01123-5

6. Du T., Xiao J., Qiu Z., Wu K. (2019). The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*; 14(7). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0219611

7. Lee N.Y., Zhang E., Pfister D.G., et al (2012). Phase II Study of the Addition of Bevacizumab to Standard Chemoradiation for Loco-regionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 0615 HHS Public Access. *Lancet Oncol*; 13(10):172-180. doi:10.1016/S1470-2045(11)70303-5.

8. Mazul A.L., Stepan K.O., Barrett T.F., et al (2020). Duration of radiation therapy is associated with worse survival in head and neck cancer. *Oral Oncol*; 108:104819. doi:10.1016/J.ORALONCOLOGY.2020.104819

9. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*; 71(3):209-249. doi:10.3322/CAAC.21660

10. Wee, J. et 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 nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *Journal of clinical oncology: Official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 23(27):6730-6738. Available at: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.16.790>.