

Kết quả hóa xạ trị đồng thời sau hóa chất dẫn đầu điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVa

Therapeutic outcomes of concurrent chemoradiation following induction chemotherapy for stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma

Nguyễn Minh Tuấn¹, Hoàng Đào Chinh²,
Tô Quang Duy², Nghiêm Thị Minh Châu¹,
Nguyễn Văn Ba¹ và Bùi Quang Biểu^{2*}

¹Bệnh viện Quân y 103,
²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phác đồ hóa xạ trị đồng thời sau hóa chất dẫn đầu điều trị ung thư vòm mũi họng (UTVMH) giai đoạn III-IVa. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 70 bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IVa được hóa xạ trị đồng thời sau hóa chất dẫn đầu 3 chu kỳ gemcitabin - cisplatin từ tháng 3/2020 đến tháng 6/2024 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103, đánh giá tỷ lệ đáp ứng và sống thêm không tái phát tại vùng (LRFS), sống thêm không di căn xa (DMFS), sống thêm không bệnh (DFS), sống thêm toàn bộ (OS), các biến cố bất lợi (AEs) của phác đồ. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần tương ứng là 91,4% và 8,6%. Với thời gian theo dõi trung vị 23 tháng, LRFS, DMFS, DFS và OS tại thời điểm 3 năm tương ứng là 88,6%, 88,6%, 81,4% và 95,7%. AEs cấp độ 1-2 chủ yếu là viêm da (94,3%) và niêm mạc (90%), độ 3-4 chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (11,4%), AEs muộn thường gặp ở độ 1 (khô miệng 64,3%; thiếu sản da 51,4%). **Kết luận:** Hóa xạ trị đồng thời sau hóa chất dẫn đầu điều trị UTVMH giai đoạn III-IVa cho tỷ lệ đáp ứng cũng như sống thêm khả quan với AEs cấp độ 3-4 chủ yếu trên hệ tạo máu và AEs muộn thường gặp ở độ 1.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng, hóa chất dẫn đầu, hóa xạ trị đồng thời.

Summary

Objective: To evaluate outcomes of concurrent chemoradiation post induction chemotherapy for stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma patients. **Subject and method:** A retrospective descriptive study involving 70 patients with stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma who underwent induction chemotherapy with 3 cycles of gemcitabin plus cisplatin, followed by concurrent chemoradiation from March 2020 to June 2024 at 108 Military Central Hospital and 103 Military Hospital. Response rate (RR), the 3-year locoregional relapse-free survival (LRFS), distant metastasis-free survival (DMFS), disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and treatment related adverse events (AEs) were calculated. **Result:** The complete and partial response rates were 91.4% and 8.6%, respectively. With median follow-up time of 23 months, the 3-year LRFS, DMFS, DFS and OS were 88.6%, 88.6%, 81.4% and 95.7%, respectively. Treatment related grade 1-2 acute AEs were mainly dermatitis (94.3%) and mucositis (90%), grade 3-4 were mostly neutropenia (11.4%); while late AEs were often seen in grade 1 (xerostomia 64.3%, skin atrophy 51.4%). **Conclusion:** Concurrent chemoradiation post induction chemotherapy for stage III-IVa

Ngày nhận bài: 12/02/2025, ngày chấp nhận đăng: 29/5/2025

* Tác giả liên hệ: buiquangbieu@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

nasopharyngeal carcinoma patients show good efficacy in terms of response rates as well as high survival rates; with grade 3-4 acute AEs mostly neutropenia and mild late AEs.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, induction chemotherapy, concurrent chemoradiation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2022, ung thư vòm mũi họng là bệnh ung thư phổ biến đứng hàng thứ 9 tại Việt Nam, với hơn 5600 ca mắc mới¹. Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) có triệu chứng không điển hình, khó khăn cho chẩn đoán sớm, do đó trên 70% bệnh nhân ban đầu được chẩn đoán là ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng². Trước đây, hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) kết hợp hóa chất hỗ trợ là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTVMH tiến triển tại chỗ, tại vùng. Tuy nhiên, tỷ lệ tuân thủ phác đồ hóa trị hỗ trợ chỉ đạt 55 - 63% đồng thời tỷ lệ tái phát, di căn xa ở nhóm bệnh nhân này khá cao từ 24 - 31%^{3,4}. Hóa chất dẫn đầu (HCDĐ) trong UTVMH làm tăng tỷ lệ tuân thủ phác đồ, giảm nguy cơ di căn xa, giảm thể tích u nguyên phát và hạch di căn, giảm liều xạ cho cơ quan lành^{5,6}. Đặc biệt, các nghiên cứu gần đây cho thấy áp dụng phác đồ gemcitabine - cisplatin (GC) dẫn đầu trong điều trị UTVMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng giúp cải thiện thời gian sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ sau 3 năm 4 - 9% với độc tính chấp nhận được⁶⁻⁸. Vì vậy, xu hướng điều trị hiện nay cho UTVMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng là HCDĐ và theo sau HXTĐT. Tại Việt Nam, một số nghiên cứu đã đánh giá kết quả phác đồ HCDĐ GC ở bệnh nhân UTVMH giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng nhưng chỉ tiến hành ở một trung tâm đơn lẻ^{9,10}. Bên cạnh đó, các nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam chủ yếu tập trung vào đánh giá kết quả của HCDĐ, chưa đề cập nhiều đến HXTĐT tiếp theo sau, đặc biệt tỷ lệ đáp ứng và tác dụng không mong muốn. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời triệt căn sau hóa chất dẫn đầu bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu 70 bệnh nhân UTVMH. Bệnh nhân UTVMH mới được chẩn đoán có giải phẫu bệnh là

ung thư biểu mô, giai đoạn bệnh III-IVA theo AJCC 8 (2017).

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chỉ số toàn trạng ECOG 0-1. Chức năng gan, thận, tủy xương cho phép điều trị hóa xạ trị đồng thời.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có bệnh nặng kết hợp không cho phép HXTĐT, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, đã điều trị ung thư trước đó, bệnh tiến triển di căn xa sau HCDĐ.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Quy trình nghiên cứu

Hóa chất dẫn đầu: Bệnh nhân được truyền 3 chu kỳ mỗi 3 tuần gemcitabine 1000mg/m² ngày 1, 8; cisplatin 80mg/m² ngày 1.

Hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40mg/m² hàng tuần hoặc 80mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, 22, 43. Xạ trị với tổng liều 6996cGy/33 phân liều cho u nguyên phát và hạch di căn; 5940cGy/33 phân liều cho vùng có nguy cơ di căn cao; 5400Gy/33 phân liều cho vùng có nguy cơ thấp, kĩ thuật VMAT/IMRT trên máy gia tốc tuyến tính Precise (hãng Elekta), TrueBeam và Vital Beam (Varian); điều trị 5 phân liều/tuần từ thứ 2 đến thứ 6 trong 6,5 tuần.

Bệnh nhân được theo dõi, đánh giá độc tính bằng khám lâm sàng và xét nghiệm công thức máu và sinh hóa máu hàng tuần trong suốt quá trình điều trị. Sau kết thúc điều trị một tháng bệnh nhân được đánh giá lại qua khám lâm sàng, nội soi tai mũi họng, MRI hàm mặt, CT lồng ngực - ổ bụng, EBV DNA, sau đó 3 tháng/lần trong 2 năm đầu tiên, 6 tháng/lần trong những năm tiếp theo.

Chỉ tiêu nghiên cứu

Đánh giá tỷ lệ đáp ứng sau điều trị 1 tháng dựa trên hình ảnh MRI theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn (RECIST 1.1). Đánh giá các biến cố bất lợi (AEs) cấp tính và muộn theo CTCAE 5.0. Chọn thời điểm 3 tháng sau khi bắt đầu xạ trị để tính mốc thời gian cho độc tính cấp và muộn của xạ trị.

Đánh giá sống thêm không tái phát tại vùng (LRFS), sống thêm không di căn xa (DMFS), sống thêm không bệnh (DFS), sống thêm toàn bộ (OS). Tiêu chí đánh giá sống thêm theo nghiên cứu pha III Intergroup study 0099³.

Phương pháp xử lý số liệu

Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 22.0. Thống kê mô tả biến định lượng được thể hiện bằng giá trị trung vị, biến định tính được thể hiện bằng tỷ lệ %. Phân tích sống thêm được dựa theo phương pháp Kaplan-Meier.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 3/2020 đến tháng 06/2024.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu. Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Bệnh

viện Quân y 103 theo quyết định số 256/HĐĐĐ ngày 9/8/2023. Quy trình nghiên cứu được thông qua và thực hiện thống nhất ở cả 2 Bệnh viện.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

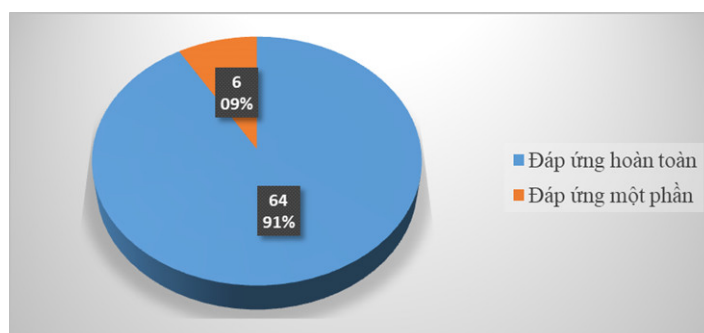
Trong 70 bệnh nhân tham gia nghiên cứu nam giới chiếm đa số (75,7%). Trung vị tuổi của bệnh nhân là 48. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn IVA (64,3%). Hầu hết bệnh nhân hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị dẫn đầu (97,1%). 3/4 số BN đạt được liều cisplatin tích lũy khi HXTĐT trên 200mg/m² (Bảng 1).

3.2. Kết quả điều trị

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau HXTĐT đạt rất cao 91,4%, chỉ có 9,6% bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn (Biểu đồ 1).

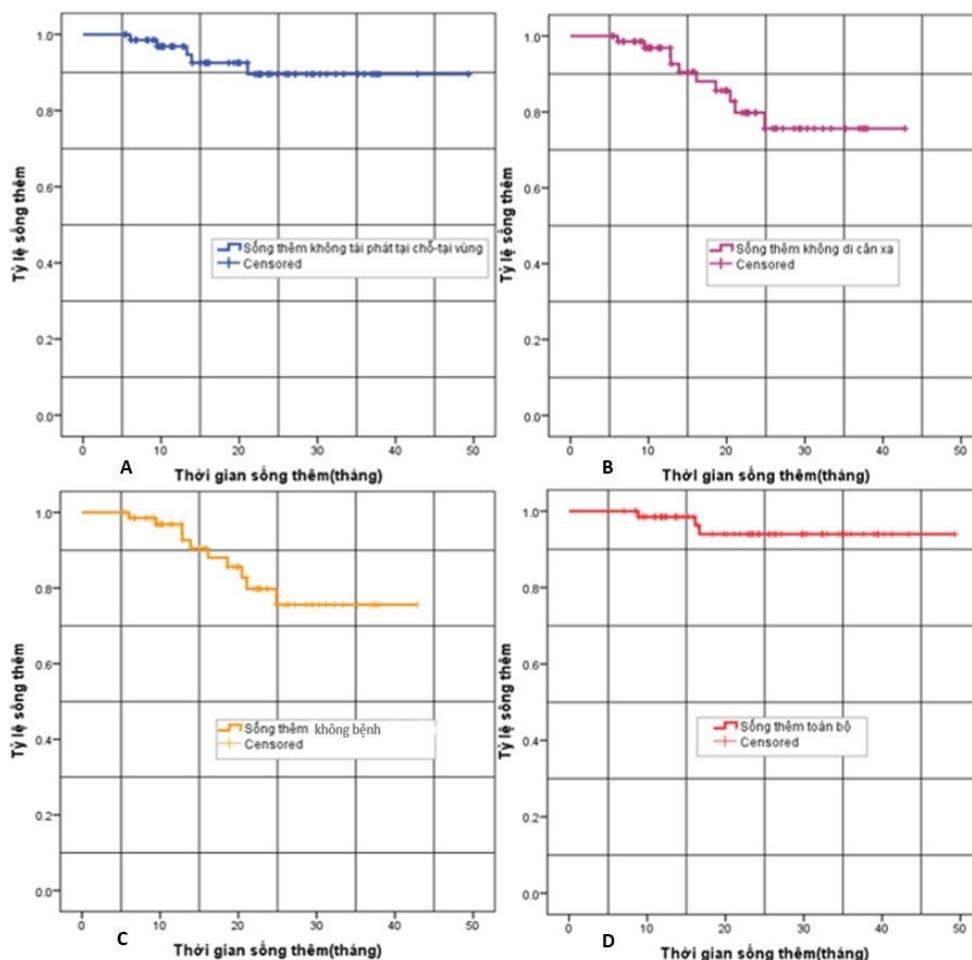
Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân (n = 70)

Đặc điểm		Giá trị	Tỷ lệ %
Trung vị tuổi (năm)		48 (17-69)	
Giới tính	Nam	53	75,7
	Nữ	17	24,3
Chỉ số toàn trạng	ECOG 0	48	68,6
	ECOG 1	22	31,4
Giai đoạn bệnh	III	25	35,7
	IVA	45	64,3
Hóa chất dẫn đầu	Đủ 3 chu kỳ	68	97,1
	Không đủ 3 chu kỳ	2	2,9
Liều cisplatin tích lũy khi HXTĐT	≥ 200mg/m ²	53	75,7
	< 200mg/m ²	17	24,3



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị

Qua phân tích đường cong Kaplan-Meier, tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng, sống thêm không di căn xa, sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm tương ứng là 88,6%, 88,6%, 81,4% và 95,7% (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Các đường cong Kaplan-Meier biểu thị sống thêm không tái phát tại chỗ tại vùng (A), sống thêm không di căn xa (B), sống thêm không bệnh (C) và sống thêm toàn bộ (D)

Các tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị

AEs cấp tính của hóa xạ trị chủ yếu là độ 1-2: Viêm niêm mạc, viêm da tương ứng là 90% và 92,8%. AEs độ 3-4 chủ yếu gặp trên hệ tạo huyết với tỷ lệ cao nhất là giảm bạch cầu hạt 11,4%. Không có bệnh nhân nào bị AEs độ 5 (Bảng 2).

Bảng 2. AEs cấp tính của hóa xạ trị đồng thời (n = 70)

AEs cấp tính	Độ 1-2		Độ 3-4	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Hệ tạo máu				
Giảm bạch cầu	30	42,8	6	8,6
Giảm bạch cầu hạt	25	35,7	8	11,4
Giảm huyết sắc tố	13	18,6	3	4,3
Giảm tiểu cầu	8	11,4	7	10

AEs cấp tính	Độ 1-2		Độ 3-4	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Tăng creatinine máu	10	14,3	0	0
Tăng men gan	10	14,3	0	0
Viêm niêm mạc	63	90	7	10
Viêm da	66	94,3	4	5,7
Buồn nôn	24	34,3	0	0
Nôn	9	12,8	0	0
Sụt cân	20	28,6	0	0

AEs muộn trên da và khô miệng thường gặp chủ yếu là độ 1 (58,6% và 64,3%), chỉ có 5,7% bệnh nhân bị khô miệng độ 2. Có 8,6% bệnh nhân bị suy chức năng tuyến giáp và 2,8% bệnh nhân bị khít hàm độ 1 sau hóa xạ trị (Bảng 3).

Bảng 3. AEs muộn của hóa xạ trị đồng thời (n = 70)

AEs muộn	Độ 1		Độ 2		Độ 3 - 5	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Da						
Thiếu sản da	36	51,4	0	0	0	0
Giãn mao mạch	5	7,1	0	0	0	0
Khô miệng	45	64,3	4	5,7	0	0
Suy giáp	6	8,6	0	0	0	0
Giảm thính lực	11	15,7	0	0	0	0
Co rút cơ cổ	3	4,3	0	0	0	0
Khít hàm	2	2,8	0	0	0	0

IV. BÀN LUẬN

BN trong nghiên cứu có độ tuổi trung vị là 48 và đa số bệnh nhân là nam giới, kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước^{5, 6, 8-10}. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện trên nhóm giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng với giai đoạn IVA chiếm 64,3%, cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả Zhang Y, Zhu R và Nguyễn Văn Đăng, giai đoạn này có liên quan đến tăng nguy cơ di căn xa và làm giảm tỷ lệ sống thêm^{5, 6, 9}.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết BN truyền đủ 3 chu kỳ GC và 3/4 BN có liều tích lũy cisplatin khi hóa xạ trị $\geq 200\text{mg/m}^2$ là liều được khuyến cáo có ý nghĩa trong tiên lượng và cải thiện thời gian sống thêm. Một ưu điểm của nghiên cứu là tất cả bệnh nhân đều được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị tiên tiến (IMRT, VMAT) và 100% bệnh nhân đều hoàn thành phác đồ xạ trị. Điều này giải thích cho tỷ

lệ đáp ứng hoàn toàn và sống thêm của nghiên cứu này cao hơn so với các nghiên cứu trước đây áp dụng phác đồ HXTĐT kết hợp hóa xạ trị bổ trợ (78-86%) và tương đương với các nghiên cứu gần đây sử dụng phác đồ HCDĐ theo sau là HXTĐT của các tác giả khác trong và ngoài nước (94,6-96,1%)^{3, 4, 6, 9, 10}. Kết quả này một lần nữa cho thấy vai trò quan trọng của HXTĐT kết hợp HCDĐ ở nhóm bệnh nhân UTMH giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng.

Các AEs cấp trong nghiên cứu chủ yếu là độ 1-2, không có AEs độ 5. AEs độ 3-4 chủ yếu gặp hệ tạo huyết là giảm bạch cầu hạt. Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Zhang Y, tỷ lệ này là tương đương gặp ở 11,7% bệnh nhân HXTĐT⁶. Hầu hết bệnh nhân bị viêm da và niêm mạc cấp độ 1-2, tuy nhiên chỉ có $\leq 10\%$ bệnh nhân bị viêm da và niêm mạc cấp độ 3-4. Mức độ AEs trên da, niêm mạc của HXTĐT trong nghiên cứu này thấp hơn so với kết quả của

các tác giả Al-Sarraf M, Chen L (30,5 - 37,2%)^{3, 4}. Có thể giải thích do HCĐĐ làm giảm thể tích u nguyên phát và hạch di căn và bệnh nhân được điều trị bằng IMRT, VMAT giúp giảm liều tia xạ cho cơ quan lành.

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân sau hóa xạ trị gặp AEs muộn chủ yếu trên da và khô miệng do viêm tuyến nước bọt mang tai. Các tác dụng phụ này thường ở độ 1 và ảnh hưởng không nhiều đến chất lượng sống của người bệnh. Đó là do trong nghiên cứu này 100% bệnh nhân được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT) hoặc xạ trị hình cung điều biến thể tích (VMAT). Đây là những kỹ thuật xạ trị tiên tiến cho phép giảm liều tia xạ trung bình đến da và đảm bảo liều trung bình của tuyến nước bọt mang tai < 26Gy, do đó làm giảm tác dụng phụ muộn trên da và khô miệng. Đặc biệt, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2,8% bệnh nhân khít hàm độ 1. Đây cũng là một ưu điểm của các kỹ thuật IMRT và VMAT làm giảm liều cho khớp thái dương hàm và do đó giảm nguy cơ khít hàm cho bệnh nhân. Các kết quả trên cũng tương đương với nghiên cứu của tác giả Zhang Y với AEs muộn chủ yếu độ 1 với tỷ lệ khô miệng và khít hàm lần lượt là 74,9% và 2,9%⁶. Do đó, nên áp dụng các kỹ thuật xạ trị tiên tiến (IMRT, VMAT) để tăng hiệu quả điều trị và giảm tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân UTMH.

Một số hạn chế của nghiên cứu này đó là thiết kế nghiên cứu hồi cứu không có nhóm chứng và chỉ có 3/4 số bệnh nhân đạt liều cisplatin tích lũy trên 200mg khi HXTĐT. Điều này đã ít nhiều ảnh hưởng đến kết quả và giá trị của nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời triệt căn sau hóa chất dẫn đầu phác đồ gemcitabin-cisplatin trong điều trị UTMH giai đoạn III-IVA là một xu hướng hiện nay. Phác đồ cho hiệu quả tốt về tỷ lệ đáp ứng cũng như tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng, tỷ lệ sống thêm cao và biến cố bất lợi chấp nhận được. Tiếp theo cần tiến hành các nghiên cứu tiến cứu có nhóm chứng để tối ưu hóa phác đồ điều trị và đánh giá các yếu tố tiên lượng kết quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cancer today <<http://gco.iarc.fr/today/home>>, accessed: 07/07/2024.
2. Lai SZ, Li WF, Chen L et al (2011) *How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients?*. J Radiat Oncol Biol Phys 80(3): 661-668.
3. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al (1998) *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099*. J Clin Oncology 16(4): 1310-1317.
4. Chen L, Hu CS, Chen XZ 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*. The Lancet Oncology 13(2): 163-171.
5. Zhou R, Zhu J, Chen X et al (2020) *The efficacy and safety of docetaxel, Cisplatin and fluorouracil (TPF)-based neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis*. Clin Transl Oncol 22(3): 429-439.
6. Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al (2019) *Gemcitabine and Cisplatin Neoadjuvant Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma*. N Engl J Med 381(12): 1124-1135.
7. Pan JJ, Ng WT, Zong JF et al (2016) *Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy*. Cancer 122(4): 546-558.
8. Zhu J, Duan B, Shi H et al (2019) *Comparison of GP and TPF neoadjuvant chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma*. Oral Oncology 97: 37-43.
9. Nguyễn Văn Đăng và Nguyễn Thị Thu Nhung (2024) *Kết quả hóa chất dẫn đầu theo sau bởi hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA tại Bệnh viện K*. Tạp chí Nghiên cứu Y học 183(10), tr. 270-278.
10. Nguyễn Thị Hoài Thương, Nguyễn Thị Thái Hòa (2022) *Kết quả hóa trị dẫn đầu phác đồ Gemcitabine - Cisplatin ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IV (M0) tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An*. Tạp chí Y học Việt Nam 518(2): 190-194.