ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HAI NĂM HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI SỬ DỤNG KỸ THUẬT VMAT TRONG ĐIỀU TRỊ TRIỆT CĂN MỘT SỐ UNG THƯ ĐẦU CỔ

Đoàn Trung Hiệp[1], Trần Bá Bách[1], Nguyễn Đình Long[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn (VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy) trong điều trị triệt căn một số ung thư đầu – cổ, kinh nghiệm trong 2 năm đầu tiên tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City.* ***Phương pháp:*** *Dữ liệu 05 bệnh nhân ung thư đầu – cổ có chỉ định điều trị triệt căn từ 1/2015 đến 1/2017 tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City được phân tích hồi cứu. Các bệnh nhân đều được hóa xạ trị đồng thời bằng kỹ thuật VMAT tăng liều tích hợp (SIB: Simultaneous Integrated Boost) trong 35 phân liều với tổng tương ứng 70Gy (PTV_70), 63Gy (PTV_63) và 56Gy (PTV_56). Đối với các cơ quan nguy cấp, liều trung bình (D_{mean}), V_{50Gy} được phân tích. Đối với các thể tích bia, D_{mean}, $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, chỉ số đồng dạng (CI: Confomation index) và chỉ số đồng nhất (HI: Homogeneity index) được tính toán. Tác dụng phụ được phân loại theo tiêu chuẩn CTCAE v.4.0.* ***Kết quả:*** *Lâm sàng có 4 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, 01 bệnh nhân đáp ứng 1 phần, độc tính cấp có 1 ca đầu tiên bị viêm niêm mạc miệng, viêm thực quản độ 3 cần nghỉ 1 tuần hồi phục, các bệnh nhân còn lại có độc tính đều mức độ nhẹ. Độc tính muộn chỉ có khô miệng độ 1 thấy 2 bệnh nhân, không có khó nuốt, không có đau do hoại tử xương hàm, không có suy giáp được phát hiện trong quá trình theo dõi. Tất cả 05 bệnh nhân hiện tại vẫn còn sống với thời gian theo dõi trung bình 18 tháng (14 tháng – 29 tháng).* ***Kết luận:*** *Hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn cho kết quả điều trị tốt, tác dụng phụ ở mức thấp và toàn bộ 5 bệnh nhân còn sống 2 năm sau điều trị, tuy nhiên cần tiếp tục nghiên cứu và thêm số lượng bệnh nhân để khẳng định những kết quả này.*

Từ khóa: *Ung thư đầu – cổ, xạ trị điều biến thể tích cung tròn, hóa xạ trị đồng thời.*

ABSTRACT

EVALUATING THE RESULTS OF TWO YEARS OF CONCURRENT CHEMOTHERAPY AND VOLUMETRIC MODULATED ARC RADIATION THERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER AT VINMEC HOSPITAL.

Doan Trung Hiep[1], Tran Ba Bach[1], Nguyen Dinh Long[1],

Objective: *Evaluate the results of concurrent chemotherapy in combination with volumetric modulated arc radiation therapy (VMAT/RapidArc) for the treatment of head and neck cancers, first 2 year experience*

1. Trung tâm Xạ trị - Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City

- Ngày nhận bài (Received): 16/7/2017; Ngày phản biện (Revised): 20/7/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 28/8/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Đoàn Trung Hiệp
- Email: v.hiepdt@vinmec.com; ĐT: 0936681399

at Vinmec Times City International Hospital. ***Methods:*** *Five patients treated from January 2015 to January 2017 were analyzed. Patients were treated with VMAT and SIB in 35 fractions for a total dose of 70Gy (PTV_70), 63Gy (PTV_63) and 56Gy (PTV_56), respectively. For organs at risk, the mean dose, V_{50Gy} were analysed. For targets, D_{mean}, $D_{98\%}$, $D_{2\%}$, conformity and homogeneity indexes were calculated. Toxicity was graded according to CTCAE v4.0.* ***Results:*** *05 patients were treated and completed all treatment. Complete response was seen in 4 patients, 01 tonsil cancer achieved partial resonse. Grade 3 acute sequalea of somatitis, esophagitis occurred in first patient that resulted in interuption of 01 week for supportive care. Late effects were grade 1 xerostomia in 2 patients, no speech difficulty, no dysphagia and mandible pain was reported. All patients were met the radiotherapy plan compliance criteria in terms of dose calculation and quality assurance.* ***Conclusions:*** *VMAT-SIB in concurrent combination with chemotherapy is safe and high efficiency in mangament of advanced stage head and neck cancers in terms of overall survival and progression-free survival with acceptable acute and late toxicities, but need to enroll many more patient to confirm this findings.*

Keywords: *Advanced head and neck cancer, VMAT, Simultaneous integrated boost SIB.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa xạ trị đồng thời được coi là điều trị chuẩn cho ung thư hầu họng tiến triển tại chỗ-vùng. Trong một thập kỉ nay, kĩ thuật xạ trị điều biến cường độ liều (IMRT: Intensity-Modulated RadioTherapy) đã chứng minh được vai trò trong kiểm soát bệnh cũng như giảm tác dụng phụ, nâng cao chất lượng sống sau điều trị. Kết quả điều trị, độc tính được báo cáo, tổng hợp từ sớm bởi GS. BS Vincent Gregoire [1]. Về độc tính cấp xạ trị, một số cơ quan tối quan trọng gây khó cho điều trị xạ trị thường quy 3D-CRT (3 Dimensional-Conformal RadioTherapy) như tủy sống (liều dung nạp tối đa 45Gy), thân não 54Gy, đặc biệt tuyến nước bọt mang tai có liều trung bình 25Gy - 30Gy giúp hồi phục khả năng tiết nước bọt trong vòng 2 năm sau xạ trị rất tốt [2]. Đối với tuyến dưới hàm liều xạ trung bình (D_{mean}) có thể chấp nhận cao hơn $D_{mean} \leq 39Gy$, khoang miệng $D_{mean} \leq 30Gy$ nhằm giảm tác dụng phụ muộn của xạ trị được Murdoc và Narayman nêu ra trong các nghiên cứu của mình [3], [4]. Xạ trị IMRT mới được nâng lên tầm mới khi các hãng sản xuất máy xạ trị giới thiệu kĩ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn bắt đầu từ năm 2010, một trong các thương hiệu đó là RapidArc của Varian, Hoa Kỳ với báo cáo đầu tiên do K. Otto thực hiện [5]. Với VMAT, các nhà chuyên môn sẽ có cơ hội đạt được mức độ đồng dạng, đồng đều cấp liều cho thể tích điều trị tốt hơn, giảm liều rác vào mô xung quanh, giảm liều chiếu vào cơ quan nguy cấp, giảm thời gian chiếu xạ, giảm MU/buổi chiếu. Tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City, chúng tôi đưa vào vận hành hệ thống xạ trị gia tốc tuyến tính Varian Clinac iX, có đầy đủ điều kiện cần thiết thực hiện kĩ thuật VMAT. Với bệnh nhân đầu tiên được làm VMAT vào tháng 12/2014 và đã có báo cáo về tính liều, độc tính cấp năm 2015 trên Tạp chí Ung thư học Việt Nam số tháng 12/2015 [7]. Nghiên cứu này nhằm: Đánh giá kết quả 2 năm hóa xạ trị đồng thời sử dụng VMAT điều trị triệt căn một số ung thư hầu họng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu đánh giá kết quả lâm sàng và tính liều trên 05 bệnh nhân đã điều trị tại Đơn nguyên xạ trị- Bệnh viện ĐKQT Vinmec Times City từ 12/2014 đến 1/2017.

Tất cả các bệnh nhân ung thư đầu – cổ giai đoạn tiến triển tại chỗ-vùng có chỉ định hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị VMAT, tuổi >18, PS: 0-1, chức năng gan, thận thích hợp cho hóa trị đồng thời, chưa từng xạ trị vùng đầu cổ, chưa từng phẫu thuật vùng đầu - cổ, không di căn xa, không bị ung thư thứ 2, đồng ý điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Quy trình chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

• Đánh giá trước điều trị: khám lâm sàng toàn diện, đánh giá chỉ số toàn trạng ECOG-PS, tình trạng dinh dưỡng, đánh giá giai đoạn lâm sàng sử dụng CT, MRI, PET/CT, xét nghiệm máu trong vòng 2 tuần trước điều trị, đo thính lực, đánh giá tình trạng răng miệng, chức năng giáp trạng trước điều trị.

• Mô phỏng, lập kế hoạch điều trị

o BN được chụp CT mô phỏng với hệ thống máy GE Optima 580 16 dãy.

o BN được đặt nằm ngửa, sử dụng hệ thống cố định Q-fix dành cho vùng đầu cổ, mặt nạ theo từng bệnh nhân, thực hiện CT mô phỏng có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch, chụp hai thì trước tiêm thuốc và sau tiêm thuốc với lát cắt và bước nhảy 2.5mm từ đỉnh đầu đến carina.

Xác định các thể tích bia, cơ quan nguy cơ

Bảng 1: Các thể tích bia, cơ quan nguy cơ (danh pháp theo Lakshmi Santanam [6]).

Tiếng Việt	Tiếng Anh	Xác định	Ghi chú
Thể tích khối u đại thể	GTV	Có GTVp-U nguyên phát, GTVn-hạch di căn xác định dựa theo MRI, CT, PET/CT	
Thể tích bia lâm sàng	CTV	Tùy vị trí ung thư. CTV_70, CTV_63, CTV_56 được thiết kế theo các thử nghiệm lâm sàng chuẩn của JCOG, RTOG.	
Thể tích bia lập kế hoạch	PTV	PTV=CTV+5mm, theo đó sẽ có các thể tích bia PTV_70, PTV_63, PTV_56.	
Các cơ quan nguy cơ			
	SpinalCord	Tủy sống	
	BrainStem	Thân não	
	Parotid	Tuyến mang tai	
	Larynx	Thanh quản	
	OralCavity	Phần khoang miệng không bị xâm lấn	
	Optic	Thần kinh thị giác	
	Chiasm	Giao thoa thị giác	
	Eye	Mắt	
	Lens	Thủy tinh thể	
Thiết kế trường chiếu - Dynamic Arc			
Trường chiếu/ Cung (Beam/ Arc)	2-3 Arc	Theo mức độ phức tạp của vùng chiếu xạ. Góc collimator 10 độ, 20 độ, 80 độ. Sử dụng chùm Photon 6MV, suất liều 600MU/min	
Tính liều	Dose calculation	Thuật toán PRO (Progressive Resolution Optimizer) được sử dụng cho việc lập kế hoạch ngược và liều được tính toán bằng thuật toán AAA từ hệ thống lập kế hoạch xạ trị Varian Eclipse (phiên bản v13.0).	
Điều trị RapidArc sử dụng chùm tia 6MV từ máy gia tốc tuyến tính xạ trị Clinac iX (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), hệ thống chuẩn trực Millennium_MLC gồm 120 cặp lá.			

Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch điều trị về tính liều

Bảng 2: Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch điều trị về tính liều

Thể tích/Cơ quan	Tối ưu	Chấp nhận được	Không chấp nhận
PTV_70			
$D_{2\%}$	≤ 110%	≤ 115%	>115%
$D_{98\%}$	≥ 93%	≥ 90%	<90%
$D_{95\%}$	≥ 98%	≥ 95%	<95%
D_{mean}	≤ 105%	≤ 107%	>107%
PTV_63			
$D_{95\%}$	≥ 98%	≥ 95%	<95%
$D_{98\%}$	≥ 93%	≥ 90%	<90%
PTV_56			
$D_{95\%}$	≥ 98%	≥ 95%	<95%
$D_{98\%}$	≥ 93%	≥ 90%	<90%
Liều vào cơ quan nguy cơ			
BrainStem	≤ 50Gy	≤ 54Gy	>54Gy
BrainStem_PRV	≤ 54Gy	≤ 60Gy	>60Gy
Optic Chiasm	≤ 50Gy	≤ 55Gy	>55Gy
SpinalCord	≤ 45Gy	≤ 45Gy	>45Gy
SpinalCord_PRV	≤ 45Gy	≤ 50Gy	>50Gy
Mandible	≤ 70Gy	≤ 70Gy	>70Gy
Lens	≤ 10Gy (mỗi bên)	≤ 12Gy (mỗi bên)	
Parotid	D_{mean} ≤ 26Gy V_{30Gy} ≤ 45% (đạt được ít nhất 1 bên)	D_{mean} ≤ 26Gy V_{30Gy} ≤ 45% (đạt được ít nhất 1 bên)	
GlotticLarynx	D_{mean} ≤ 45Gy (nếu không xâm lấn)	D_{mean} ≤ 45Gy (nếu không xâm lấn)	
OralCavity	D_{mean} ≤ 40Gy	D_{mean} ≤ 45Gy	
Thyroid	D_{mean} ≤ 50Gy	D_{mean} ≤ 50Gy	

Đánh giá tác dụng phụ

Tất cả các bệnh nhân được đánh giá lâm sàng hàng tuần trong suốt quá trình điều trị và 1 tháng sau điều trị. Bệnh nhân tiếp tục được theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng trong 3 năm đầu tiên. Đánh giá đáp ứng điều trị thời điểm 8- 12 tuần sau kết thúc xạ trị.

Tác dụng phụ được chia độ theo tiêu chuẩn CTCAE v.4.0.

Tác dụng phụ liên quan đến dữ liệu liều lượng và đánh giá lâm sàng

Tương quan được đưa ra đối với các thông số liều OAR ứng với các tác dụng phụ sớm và muộn. Đặc biệt: khoang miệng đối với tác dụng phụ viêm

niêm mạc/thay đổi vị giác, tuyến nước bọt đối với tác dụng phụ tiết nước bọt, cơ khít hầu đối với tác dụng phụ khó nuốt.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân

Bảng 3: Các đặc điểm chung của bệnh nhân

Tổng số bệnh nhân		5
Tuổi	Trung bình ± Độ lệch chuẩn	57,8 ± 2,1
Giới tính	Nam Nữ	3 2
Vị trí khối u	Ung thư vòm họng Ung thư hạ họng Ung thư Amidal	3 1 1
Giai đoạn T	1 2 3 4	1 2 1 1
Giai đoạn N	1 2	4 1
Giai đoạn	II IJI IVa	3 1 1
Mô học	Ung thư biểu mô tế bào vảy Ung thư biểu mô không biệt hóa	02 03
Toàn trạng	PS = 0 PS = 1	4 1
Hóa trị đồng thời	Cisplatin dùng mỗi 3 tuần	5

3.2. Kết quả tính liều

Bảng 4: Kết quả tính liều (Trung bình ± Độ lệch chuẩn)

Cấu trúc	Thông số	Tất cả các trường hợp	Ung thư vòm họng	Ung thư hạ họng	Ung thư họng miệng
PTV_70	Volume [cm^3]	162,42 ± 71,70	144,43 ± 88,00	184,60	194,20
	D_{mean} [%]	104,44 ± 0,94	103,89 ± 0,47	104,50	106,10
	$D_{2\%}$ [%]	108,57 ± 1,47	107,7 ± 0,51	108,43	111,34
	$D_{98\%}$ [%]	97,53 ± 0,83	97,67 ± 1,03	97,11	97,54
	$D_{95\%}$ [%]	99,19 ± 0,66	99,00 ± 0,71	99,00	99,93
PTV_63	Volume [cm^3]	161,78 ± 58,94	161,78 ± 58,94	NA	83,90
	$D_{95\%}$ [%]	97,52 ± 2,02	96,95 ± 2,03	NA	99,22
	$D_{98\%}$ [%]	95,44 ± 2,10	94,79 ± 2,06	NA	97,35

PTV_56	Volume [cm³]	272,82 ± 165,27	323,80 ± 188,77	125,00	267,70
	$D_{95\%}$ [%]	97,38 ± 1,21	96,85 ± 0,99	97,11	99,25
	$D_{98\%}$ [%]	94,61 ± 1,02	94,16 ± 0,77	94,36	96,27
SpinalCord	$D_{95\%}$ [Gy]	39,38 ± 0,5	39,44 ± 0,64	39,35	39,23
BrainStem	$D_{2\%}$ [Gy]	39,82 ± 8,95	45,69 ± 2,58	38,82	23,19
OralCavity	D_{mean} [Gy]	40,40 ± 9,95	37,11 ± 2,65	31,35	59,36
Parotid_L	D_{mean} [Gy]	27,08 ± 4,92	29,53 ± 4,74	21,27	25,58
Parotid_R	D_{mean} [Gy]	30,20 ± 8,07	28,04 ± 4,64	22,82	44,09
Mandible	$D_{2\%}$ [Gy]	65,09 ± 6,78	65,99 ± 5,27	55,35	72,12
Larynx	D_{mean} [Gy]	50,55 ± 9,03	45,61 ± 1,52	68,39	47,50
Lens_L	D_{mean} [Gy]	4,51 ± 2,39	6,33 ± 0,94	1,12	2,43
Lens_R	D_{mean} [Gy]	4,91 ± 2,57	6,86 ± 1,03	1,27	2,67

Kết quả tính liều cho kết quả trong mức tối ưu 4 trường hợp (80%) mức chấp nhận được 1 trường hợp (20%). Các cơ quan nguy cơ có thể tránh được giúp cải thiện chất lượng sống như tuyến mang tai, xương hàm dưới, thân não, tủy sống....

3.3. Đáp ứng lâm sàng

Đáp ứng hoàn toàn: 4 BN. Đáp ứng một phần: 1BN.

Bệnh nhân đáp ứng một phần do hạch di căn hoại tử trung tâm.

3.4. Tác dụng phụ cấp

Bảng 5: Các tác dụng phụ cấp

	BN1	BN2	BN3	BN4	BN5
Viêm da xạ trị	Độ 2	Độ 1	Độ 2	Độ 1	Độ 1
Viêm thực quản	Độ 3	Độ 1	Độ 2	Độ 2	Độ 2
Khô miệng	Độ 1	Độ 0	Độ 1	Độ 1	Độ 0
Viêm niêm mạc miệng	Độ 3	Độ 1	Độ 1	Độ 1	Độ 1
Sụt cân	10 %	10%	Tăng 2Kg	0%	Tăng 1Kg

Chỉ có một bệnh nhân đầu tiên là ca ung thư vòm gặp viêm thực quản, viêm da, viêm niêm mạc họng miệng độ 3, phải ngừng điều trị 1 tuần điều trị hỗ trợ. Đến nay BN còn khô miệng độ 1. Các bệnh nhân còn lại chỉ có độc tính cấp độ 1,2 và vượt qua quá trình điều trị hóa xạ trị đồng thời đủ liệu trình.

3.5. Tác dụng phụ muộn

Theo dõi sau hơn 2 năm, chỉ có khô miệng độ 1 được thấy trên 1 bệnh nhân, các bệnh nhân khác sinh hoạt bình thường, chưa phát hiện những nuốt khó do tổn thương cơ khít hầu, chức năng tuyến giáp trong giới hạn bình thường, không có ca nào có biến chứng muộn ở xương hàm dưới.

3.6. Kết quả sống thêm

Có 01 bệnh nhân tiến triển sau điều trị 15 tháng, ca bệnh ung thư amydal, vào đạt đáp ứng bán phần, có hạch di căn nhóm IIB cùng bên. 4 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn duy trì đáp ứng cho đến thời điểm phân tích.

IV. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến thể tích cung tròn cho kết quả điều trị tốt,

tác dụng phụ ở mức thấp và toàn bộ 5 bệnh nhân còn sống 2 năm sau điều trị, tuy nhiên cần tiếp tục nghiên cứu và thêm số lượng bệnh nhân để khẳng định những kết quả này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gregoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Vanden Weyngaert D, Van Gestel D. Intensity modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. The Oncologist 2007, 12:555-564.
2. Li Y, Ten Haken R, Eisbruch A: The impact of dose on parotid recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007, 67:660-669.
3. Murdoch-Kinch C, Kim H, Vineberg K, Ship J, Eisbruch A. Dose effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008, 72:373-382.
4. Narayan S, Lehmann J, Coleman MA, Vaughan A, Yang CC, Enepekides D, Farwell G, Purdy JA, Laredo G, Nolan K, Pearson FS, Vijayakumar S. Prospective evaluation to establish a dose response for clinical oral mucositis in patients undergoing head-and-neck conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008, 72:756-762.
5. Otto K: Volumetric Modulated Arc Therapy. IMRT in a single arc. Med Phys 2008, 35:310-317.
6. Lakshmi Santanam, Coen Hurkmans, Sasa Mutic, Corine van Vliet-Vroegindeweij, Scott Brame, William Straube, James Galvin, Prabhakar Tripuraneni, Jeff Michalski and Walter Bosch. Standardizing Naming Conventions in Radiation Oncology, Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 83, No. 4:1344e1349, 2012.
7. Đoàn Trung Hiệp, Trần Bá Bách, Nguyễn Đình Long, Hà Ngọc Sơn, Nguyễn Văn Nam, Nguyễn Văn Hân, Nguyễn Trung Hiếu: Kết quả bước đầu ứng dụng kỹ thuật xạ trị VMAT điều trị ung thư đầu - cổ tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec: Kinh nghiệm qua 5 trường hợp, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Số 4-2015, tr.87.