

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU DƯỚI HƯỚNG DẪN HÌNH ẢNH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẦU-CỔ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108

Bùi Quang Biểu¹, Hoàng Đào Chinh¹, Nguyễn Anh Tuấn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Bước đầu đánh giá kết quả ứng dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (XTĐBL) dưới hướng dẫn hình ảnh trong điều trị ung thư đầu-cổ.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 45 bệnh nhân ung thư đầu-cổ được điều trị triệt căn bằng XTĐBL dưới hướng dẫn hình ảnh tại đơn vị xạ trị, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2013 đến tháng 3/2015.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định sau điều trị tương ứng là 75,6%, 15,6% và 8,8%. Tỷ lệ khô miệng: 42,2% không bị khô miệng, 57,8% khô miệng độ 1, không có khô miệng độ 2 trở lên.

Kết luận: Điều trị ung thư đầu-cổ bằng kỹ thuật XTĐBL dưới hướng dẫn hình ảnh có độ an toàn và chính xác cao với kết quả đáp ứng tốt và tác dụng phụ chấp nhận được.

Từ khóa: xạ trị điều biến liều, xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh, ung thư đầu-cổ.

ABSTRACT

PRELIMINARY TREATMENT RESULTS OF INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY AND IMAGE GUIDED RADIATION THERAPY FOR HEAD AND NECK CANCERS

Bui Quang Bieu¹, Hoang Dao Chinh¹, Nguyen Anh Tuan¹

Objective: To evaluate treatment results of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Image Guided Radiation Therapy (IGRT) for head and neck cancers.

Methods and Material: descriptive cross sectional study on 45 head and neck cancer patients treated by IMRT-IGRT with curative intent at Department of Radiation Oncology, 108 Central Military Hospital from 12/2013 to 3/2015.

Results: complete response, partial response and stable disease rates were 75.6% and 15.6 % and 8.8%, respectively. There were 42.2 % patients with no xerostomia; 57.8% with grade 1 and no grade 2 - 4 xerostomia.

Conclusions: Head and neck cancers treatment with IMRT-IGRT showed good tumor response with safety, high accuracy and acceptable side effects.

Key words: intensity modulated radiation therapy, image guided radiation therapy, head and neck cancers.

1. Đơn vị xạ trị, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

- Ngày nhận bài (received): 10/7/2015; Ngày phản biện (revised): 4/8/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 24/8/2015
- Người phản biện: Phạm Nguyễn Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Bùi Quang Biểu
- Email: buiquangbieu@gmail.com; ĐT: 0989068249

Bệnh viện Trung ương Huế

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp với phẫu thuật và hóa chất được sử dụng phổ biến trong điều trị ung thư vùng đầu-cổ. Tuy nhiên, xạ trị vùng đầu-cổ có nhiều thách thức do yêu cầu cần phải đưa liều xạ cao để kiểm soát các tổn thương ung thư nhằm sát nhiễu tổ chức quan trọng. Các tổ chức quan trọng này cản trở việc đảm bảo liều xạ trị triệt căn khi sử dụng các kỹ thuật xạ trị thông thường (2D, 3D), đặc biệt khi tổn thương ung thư đã xâm lấn vào vùng nền sọ sát với tủy sống, thân não, dây thần kinh thị và giao thoa thị giác. Bên cạnh đó, kỹ thuật xạ trị thông thường gây tổn thương các cơ quan lành như tuyến nước bọt, lưỡi, tai trong, khớp thái dương hàm, thanh quản, các cơ vùng hầu họng và gây các tác dụng phụ làm giảm một cách có ý nghĩa chất lượng cuộc sống cho người bệnh như khô miệng, mất vị giác, ù tai giảm thính lực, khít hàm, khàn tiếng, nuốt khó. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh kỹ thuật xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT) đặc biệt hữu ích trong điều trị các ung thư vùng đầu-cổ với khả năng nâng liều điều trị tại khối u và tránh gây tổn thương các cơ quan lành xung quanh khi so với xạ trị thông thường mà không làm giảm khả năng kiểm soát khối u cũng như kiểm soát tại chỗ [2], [4], [7], [10].

Đơn vị xạ trị - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã triển khai kỹ thuật xạ trị điều biến liều động (sliding window) sử dụng ống chuẩn trực đa lá dưới hướng dẫn hình ảnh Xquang kỹ thuật số trên hệ thống máy gia tốc CX của hãng Varian – Hoa Kỳ để điều trị cho nhiều bệnh nhân ung thư đầu-cổ từ cuối năm 2013. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Bước đầu đánh giá kết quả ứng dụng xạ trị điều biến liều dưới hướng dẫn hình ảnh trong điều trị ung thư đầu-cổ.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

45 bệnh nhân ung thư đầu-cổ được xạ trị triệt căn điều biến liều dưới hướng dẫn hình ảnh có hoặc

không kết hợp với hóa chất tại Đơn vị xạ trị, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 12/2013 đến tháng 3/2015.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Các bước tiến hành: Theo hướng dẫn của Mạng lưới ung thư toàn diện quốc gia Mỹ (NCCN) và Hội xạ trị ung thư Mỹ (ASTRO) [6,9].

- BN được khai thác tiền sử bệnh, nghiên cứu hồ sơ, tài liệu (kết quả chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh...) và thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, giải thích mục đích, qui trình điều trị và tái khám định kỳ.

- Chẩn đoán giai đoạn theo Liên ủy ban ung thư Mỹ năm 2010 (AJCC 7).

- Bệnh nhân được khám nội soi tai mũi họng, nội soi thực quản dạ dày, khám răng miệng điều trị răng sâu trước xạ trị.

- Bệnh nhân được làm các xét nghiệm máu, nước tiểu thường qui, X quang tim phổi, điện tim, siêu âm ổ bụng, siêu âm cổ.

- Chụp CT vùng đầu-cổ, lồng ngực, MRI vùng đầu cổ, xạ hình xương đánh giá giai đoạn bệnh.

- Làm mặt nạ đầu-cổ-vai 5 điểm, đánh dấu các mốc trên mặt nạ.

- Chụp FDG PET/CT toàn thân đánh giá giai đoạn bệnh và mô phỏng xạ trị trên máy PET/CT Discovery LightSpeed (hãng GE, Mỹ).

- Hội chẩn bác sỹ phẫu thuật đầu-cổ, xạ trị và bác sỹ nội khoa ung thư thống nhất phác đồ điều trị.

- Chụp CT mô phỏng xạ trị vùng đầu-cổ từ đỉnh đầu đến ngã ba khí phế quản có tiêm cản quang, độ dày lát cắt 2,5 mm trên máy CT mô phỏng CT580 RT (hãng GE, Mỹ).

- Liều xạ và cách phân liều: sử dụng kỹ thuật nâng liều đồng thời vào nhiều thể tích (simultaneously intergrated boost technique). Tổng liều tại u và hạch đại thể từ 69,96 - 70Gy (PTV70) với liều hàng ngày 2-2,12Gy, dự phòng khu vực nguy cơ cao (high risk) tổng liều 60Gy (PTV 60) với liều hàng ngày 1,8Gy, dự phòng khu vực nguy cơ thấp (low risk) tổng liều 54 Gy (PTV54) với liều hàng ngày 1,63Gy. Tổng số phân liều 33 – 35 buổi. Tổng thời gian điều trị là 6,5 - 7 tuần [8,9].

Kết quả bước đầu xạ trị điều biến liều dưới hướng dẫn hình ảnh ...

- Lập kế hoạch xạ trị điều biến liều theo phương pháp lập kế hoạch ngược trên phần mềm Eclipse 10.0 (hãng Varian, Mỹ). Các tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch theo RTOG 0225[8].

- Kiểm chuẩn kế hoạch xạ trị điều biến liều sử dụng phantom rắn và đầu dò mảng I²mRT Matrixx trên phần mềm OmniPro IMRT (hãng IBA) dựa vào chỉ số gamma (gamma index) theo hướng dẫn của Hội xạ trị Châu Âu (ESTRO). Kế hoạch đạt yêu cầu nếu tỷ lệ $\gamma < 1 \geq 95\%$ [1].

- Cố định bệnh nhân, chụp X-quang kỹ thuật số kiểm tra tư thế trước điều trị hàng ngày (xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh): Đối chiếu hình ảnh X quang kỹ thuật số hiện tại và hình ảnh khi mô phỏng lập kế hoạch xạ trị, đánh giá mức độ sai lệch trên phần mềm

Offline Review, nếu sai số ≤ 3 mm thì cho phép điều trị.

- Phát tia điều trị: trong khi phát tia, bệnh nhân được theo dõi qua hệ thống camera giám sát. Thời gian mỗi buổi điều trị khoảng 15 - 20 phút.

- Bệnh nhân được theo dõi đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng phụ theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 và RTOG [5,12]: khám lâm sàng, nội soi tai mũi họng, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu hàng tuần trong quá trình điều trị. Tái khám sau điều trị 01 tháng nội soi tai mũi họng, chụp CT, MRI đánh giá đáp ứng. Chụp FDG PET/CT đánh giá đáp ứng với điều trị sau 12 tuần. Định kỳ tái khám mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu.

Xử lý số liệu: Số liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân (n = 45)

Tuổi (Mean \pm SD)		49,62 \pm 8,76
Giới	Nam	38 (84,4%)
	Nữ	7 (15,6%)
Vị trí u	Ung thư vòm	31 (68,9%)
	Ung thư hạ họng	5 (11,1%)
	Ung thư khoang miệng	6 (13,3%)
	Ung thư xoang	3 (6,7%)
T	1	11 (24,4%)
	2	11 (22,4%)
	3	13 (28,9%)
	4	10 (22,2%)
N	0	9 (20%)
	1	10 (22,2%)
	2	20 (44,4%)
	3	6 (13,4%)
M	0	42 (93,3%)
	1	3 (6,7%)
Giai đoạn TNM	I	2 (4,4%)
	II	1 (2,2%)
	III	26 (57,8%)
	IV	16 (35,6%)
Tổng liều và phân liều (Gy)	70 / 2	5 (11,1%)
	69,96 / 2,12	40 (89,9%)

Bệnh viện Trung ương Huế

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 49,62 ± 8,76. Nam giới chiếm tỷ lệ đa số (84,4%). Bệnh nhân ung thư vòm chiếm tỷ lệ cao nhất (68,9%), tiếp theo đến ung thư khoang miệng (13,3%), ung thư hạ họng (11,1%) và cuối cùng là ung thư xoang (6,7%). Hầu hết bệnh nhân được phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến triển khi khối u đã xâm lấn ra xung quanh và di căn hạch (giai đoạn III, IV) chiếm tỷ lệ 93,4%, chỉ có 6,6% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm (giai đoạn I, II). Đa số bệnh nhân (89,9%) được điều trị với tổng liều tia xạ 69,96 Gy, phân liều 2,12 Gy/ngày trong 33 phân liều.

Bảng 2. Kết quả điều trị

Đáp ứng sau điều trị	Hoàn toàn	Một phần	Ổn định
U nguyên phát	35 (77,8%)	7 (15,6%)	3 (6,7%)
Hạch di căn	31 (88,9%)	3 (6,7%)	2 (4,4%)
Đáp ứng chung	34 (75,6%)	7 (15,6%)	4 (8,8%)

Đa số u nguyên phát và hạch di căn có đáp ứng sau điều trị với tỷ lệ tương ứng 93,4% và 95,6%. U nguyên phát đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ 77,8%, đáp ứng một phần 15,6% và chỉ có 6,7% bệnh ổn định. Hạch di căn đáp ứng hoàn toàn 88,9%, đáp ứng một phần 6,7% và chỉ có 4,4% bệnh ổn định. Đánh giá đáp ứng chung 91,2% bệnh nhân có đáp ứng sau điều trị trong đó 75,6% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, 15,6% có đáp ứng không hoàn toàn và chỉ có 8,8% bệnh ổn định.

Bảng 3. Tác dụng phụ của điều trị

Tác dụng phụ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm da	26 (57,8%)	19 (42,2%)	0	0
Viêm niêm mạc	18 (40%)	26 (57,8%)	1 (2,2%)	0
Khô miệng	26 (57,8%)	0	0	0

Các tác dụng thường gặp trong XTĐBL ung thư đầu-cổ là viêm da, viêm niêm mạc và khô miệng. Các tác dụng phụ này ở mức độ nhẹ (độ 1-2) và phục hồi hoàn toàn sau điều trị 2 – 4 tuần, chỉ có 1 bệnh nhân bị viêm niêm mạc độ 3. Sau điều trị, 42,2% bệnh nhân không bị khô miệng, 57,8% bệnh nhân bị khô miệng độ 1, không có bệnh nhân bị khô miệng độ 2 trở lên.

IV. BÀN LUẬN

Theo Globocan 2012, ung thư đầu-cổ là một trong 5 loại ung thư thường gặp tại Việt Nam bao gồm ung thư vòm, ung thư khoang miệng, ung thư hạ họng thanh quản... Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân là nam giới, ung thư vòm là loại ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó đến ung thư khoang miệng, ung thư hạ họng và ung thư xoang. Kết quả này cũng phù hợp với thống kê của Globocan 2012 khi nhận thấy ung thư đầu-cổ tại Việt Nam thường gặp ở nam giới và trong đó ung thư vòm gặp tỷ lệ cao nhất, có lẽ do nam giới hay hút thuốc lá và uống rượu, đây là các yếu tố nguy cơ chính của ung thư đầu-cổ và nước ta nằm trong vùng dịch tễ của ung thư vòm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 93,4% bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến triển, chỉ có 6,6% được chẩn đoán ở giai đoạn sớm. Đó là do ung thư đầu-cổ thường có triệu chứng không đặc hiệu, bệnh nhân thường chỉ đi khám khi đã có di căn hạch hoặc bác sỹ thường bỏ sót khi khám bệnh.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy XTĐBL điều trị ung thư đầu-cổ cho kết quả kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm toàn bộ tương đương hoặc có xu hướng tốt hơn xạ trị thông thường. Trong các nghiên cứu này, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2-5 năm của XTĐBL trong ung thư đầu-cổ tương ứng từ 69 – 96,1% và 47 - 91% so với của xạ trị thông thường tương ứng từ 63 – 81,1% và 51 - 83% (p > 0,05) [10]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng chung hoàn toàn là 75,6% tương ứng với kết quả của các nghiên cứu trên thế giới. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của u nguyên phát là 77,8% thấp hơn so với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của hạch di căn (88,9%) có lẽ do 51,1% bệnh nhân trong nghiên

Kết quả bước đầu xạ trị điều biến liều dưới hướng dẫn hình ảnh ...

cứ ở giai đoạn T3-4, khối u nguyên phát đã xâm lấn vào các tổ chức xung quanh nên việc kiểm soát khó khăn hơn. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy XTĐBL trong ung thư đầu-cổ giúp bảo vệ được tuyến nước bọt mang tai và làm giảm tỷ lệ khô miệng sau điều trị so với xạ trị thông thường. Tỷ lệ khô miệng sau 6 tháng đến 2 năm của XTĐBL từ 12 – 56% thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ tương ứng của xạ trị thông thường là 67 – 82,1%. Trong nghiên cứu của Chen AM và cộng sự (2007), tỷ lệ khô miệng độ 3 của XTĐBL (13%) thấp hơn so với của xạ trị thông thường (17%); không có bệnh nhân nào XTĐBL bị hoại tử xương hàm hoặc bị tác dụng phụ độ 3 trên thần kinh thị do tia xạ trong khi bệnh nhân xạ trị thông thường có 3,9 - 5,5% bị hoại tử xương hàm và 9 - 20% bị tác dụng phụ độ 3 trên thần kinh thị do tia xạ [3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị 42,2% bệnh nhân không bị khô miệng, 57,8% bị khô miệng độ 1, không có bệnh nhân khô miệng độ 2 – 4. Tỷ lệ bệnh nhân khô miệng độ 1 có xu hướng cao hơn các nghiên cứu khác có lẽ do thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi còn ngắn, đa số bệnh nhân đều được theo dõi dưới 1 năm, chưa đánh giá hết được khả năng hồi phục của tuyến nước bọt sau điều trị. Hơn nữa, một trong những hạn chế của nghiên cứu này là do thời gian theo dõi còn ngắn nên chúng tôi chưa đánh giá được tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng, thời gian sống thêm của bệnh nhân cũng như một số tác dụng phụ sau điều trị như hoại tử xương hàm, khí huyết, chức năng nuốt, tổn thương thị giác và thính lực. Trong khi lập kế hoạch XTĐBL cho các bệnh nhân ung thư đầu-cổ, chúng tôi luôn đảm bảo đủ liều được kê cho các thể tích điều trị và liều giới hạn của các cơ quan lành: $\geq 95\%$ PTV nhận đủ liều được

kê, liều tối đa cho thân não, giao thoa thị giác và thần kinh thị < 54 Gy, liều tối đa cho tủy sống < 45 Gy, ít nhất một tuyến nước bọt mang tai nhận liều trung bình < 26 Gy hoặc V30 $< 50\%$ [8].

Viêm da và viêm niêm mạc là hai tác dụng phụ phổ biến trong xạ trị ung thư đầu-cổ. Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có tác dụng phụ trên da và niêm mạc ở độ 1-2, trong đó có 1 bệnh nhân bị viêm niêm mạc độ 3 phải đặt sonde dạ dày nuôi dưỡng và 2 bệnh nhân phải tạm ngừng điều trị để chăm sóc tổn thương viêm da, không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ viêm da độ 3-4 và viêm niêm mạc độ 4. XTĐBL không làm giảm tỷ lệ tác dụng phụ viêm da và niêm mạc nói chung nhưng do khả năng tập trung nâng liều vào khối u và giảm liều vào tổ chức lành phối hợp với khả năng điều trị chính xác của xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh có thể giúp tránh được tác dụng phụ viêm da, viêm niêm mạc độ 3-4. Tổng hợp các nghiên cứu so sánh XTĐBL và xạ trị thông thường còn cho thấy chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân ung thư đầu-cổ được XTĐBL cao hơn của các bệnh nhân được xạ trị thông thường [10].

V. KẾT LUẬN

Áp dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều dưới hướng dẫn hình ảnh trong điều trị bệnh nhân ung thư đầu-cổ tại Đơn vị xạ trị, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho kết quả đáp ứng tốt, tác dụng phụ chấp nhận được với độ an toàn và chính xác cao. Tuy nhiên cần tiếp tục nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi lâu hơn để đánh giá được tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng, thời gian sống thêm cũng như các tác dụng phụ và chất lượng sống của bệnh nhân sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alber M et al (2008), *ESTROBooklet No.9 : Guidelines for the verification of IMRT.*
2. Bhide SA et al (2012), Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers, *The British Journal of Radiology*, 85, pp. 487–494.
3. Chen AM et al (2007), Carcinomas of the paranasal sinuses and nasal cavity treated with radiotherapy at a single institution over five decades: are we making improvement?, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 69(1), pp. 141-147.
4. Chu KPM et al (2011), Intensity-Modulated and Image-Guided Radiation Therapy for Head and Neck Cancers, *Front Radiat Ther Oncol*. Basel,

Bệnh viện Trung ương Huế

- Karger, 43, pp. 217–254.
5. Eisenhauer EA et al (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer*, 45, pp. 228–247.
 6. Hartford AC et al (2012), American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT), *Am J Clin Oncol*, 35, pp. 612–617.
 7. Lee N et al (2007), Intensity-Modulated Radiation Therapy in Head and Neck Cancers: an update, *Head Neck*, 29, pp. 387-400.
 8. Lee N et al (2009), Intensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225, *J Clin Oncol*, 27, pp. 3684-3690.
 9. NCCN (2014), *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers*, Version.
 10. O'Sullivan B et al (2012), Intensity-modulated Radiotherapy in the Treatment of Head and Neck Cancer, *Clinical Oncology*, 24, pp. 474-487.
 11. Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT), *Journal of the ICRU*, 10 No 1 Report 83, Oxford University Press, 2010.
 12. RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria: <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>.