

SO SÁNH HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HÓA-XẠ ĐỒNG THỜI VỚI XẠ ĐƠN THUẦN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ Vòm MŨI HỌNG TÁI PHÁT

Phạm Nguyên Tường¹, Nguyễn Bá Đức², Nguyễn Duy Thăng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu trên 70 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tái phát tại chỗ-tại vùng, tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 6/1997 đến 31/7/2008. Nhóm hồi cứu gồm 34 bệnh nhân điều trị từ 1/6/1997-31/5/2006, phác đồ xạ trị đơn thuần lần 2 vào u và hạch, liều 60-70Gy trong 6-7 tuần. Nhóm tiến cứu gồm 36 bệnh nhân điều trị từ 1/6/2006 đến 31/7/2008, phác đồ hóa-xạ đồng thời: xạ trị từ ngoài vào u và hạch, liều 60-70Gy trong 6-7 tuần, kết hợp đồng thời với hóa trị (Cisplatin 40mg/m²/ngày (tuần)×6 tuần). Phần lớn bệnh nhân là nam giới (77,1%), tuổi trung bình 53, giai đoạn bệnh tiên phát muộn (94,4%). Thời gian tái phát trung bình 14 tháng, 82,8% tái phát tại vòm, 64,2% tái phát tại hạch cổ. Lý do vào viện thường là: xuất hiện hạch cổ trở lại (62,8%) và đau đầu trở lại (38,6%). 77,4% các bệnh nhân có u tái phát tại vòm xâm lấn rộng. Kết quả: Sống thêm toàn bộ 2 năm sau tái phát ở nhóm hóa - xạ đồng thời đạt 79,5%, ở nhóm xạ đơn thuần là 36,5%. Sống thêm không tiến triển bệnh 2 năm sau tái phát ở nhóm hóa - xạ đồng thời là 64%, ở nhóm xạ đơn thuần là 15,3%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Độc tính và tác dụng phụ của điều trị thường ở mức độ I, II. Một số độc tính độ III gặp phải là khô miệng, viêm loét họng miệng, nôn mửa và xơ cổ. Kết luận: Hóa xạ đồng thời điều trị ung thư vòm mũi họng tái phát hứa hẹn đem lại kết quả tốt, làm tăng kiểm soát tại chỗ-tại vùng, cải thiện sống thêm không tiến triển bệnh. Độc tính có thể chấp nhận được.

SUMMARY

COMBINED RADIOTHERAPY WITH CHEMOTHERAPY IN COMPARISON WITH SINGLE RADIOTHERAPY OF RECURRENT NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

Pham Nguyen Tuong¹, Nguyen Ba Duc², Nguyen Duy Thang¹

Introduction: A retrospective and prospective study of locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma. Most patients were male (77.1%) with a median age at recurrence of 53 and late stage at initial diagnosis-94.4% (UICC-1997). The median disease-free interval was 14 months. Most had extensive locally recurrent stage T3-T4 disease (77.4%). Re-irradiation only was applied for patients in retrospective group. A repeat course of radiotherapy was given

1. Bệnh viện Trung ương Huế.

2. Viện Nghiên cứu phòng chống ung thư (Bệnh viện K- Hà Nội)

concurrently with Cisplatin as a consolidation treatment in prospective group. Results: The 2-year overall survival and progression-free survival rate in concurrent chemoradiotherapy group was 79.5% and 64%, respectively; in radiotherapy only group was 36.5% and 15.3%, respectively, calculated using Kaplan-Meier method. Toxicities and side-effects of re-treatment were most seen at I and II grade. Some III grade toxicities were xerostomia, mucositis, neck fibrosis and emesis. Conclusion: Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma seems promising, which increases locoregional control and improves progressive-free survival. Toxicities were acceptable.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng là một trong những loại ung thư đầu- cổ thường gặp ở các nước Đông Á, trong đó có Việt Nam. Vị trí u nguyên phát nằm sâu và không có một biện pháp sàng lọc hiệu quả, chính là nguyên nhân của phần lớn bệnh nhân (BN) nhập viện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn. Mặc dù đây là loại bệnh đáp ứng tốt với điều trị (chủ yếu là xạ trị), tỷ lệ lui bệnh cao nhưng tình trạng tái phát tại chỗ- tại vùng (chiếm 20-30% các bệnh nhân) đang là một thách thức đáng kể cho các nhà lâm sàng, đặc biệt với những BN ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn III, IV) [2,6]. Ung thư vòm mũi họng tái phát có phương pháp điều trị chủ yếu vẫn là xạ trị lần 2. Phác đồ hóa- xạ đồng thời rất ít được xem xét đối với ung thư vòm mũi họng tái phát, mặc dù trong hơn một thập niên trở lại đây nó là phác đồ được áp dụng ngày càng phổ biến đối với những ung thư đầu- cổ nói chung và ung thư vòm mũi họng tiên phát nói riêng. Năm 2007, chúng tôi đã có một nghiên cứu bước đầu về phác đồ hóa-xạ đồng thời điều trị ung thư vòm mũi họng tái phát, cho thấy kết quả kiểm soát tại chỗ- tại vùng và sống thêm không tiến triển bệnh đáng phấn khởi [3]. Mục tiêu của đề tài:

1. Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng của ung thư vòm mũi họng tái phát
2. So sánh hiệu quả của phác đồ hóa- xạ đồng thời với xạ đơn thuần trong điều trị ung thư vòm mũi họng tái phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Từ 1/6/1997 đến 31/7/2008 có 70 BN (hồi cứu: 34 BN (1/6/1997- 31/5/2006): xạ trị đơn thuần. Tổng cộng, tiến cứu 36 BN (1/6/2006- 31/7/2008): hóa- xạ đồng thời. Tuổi trung bình 53 (18-75), nam chiếm 77,1%.

Được chẩn đoán ung thư vòm mũi họng tái phát, thỏa mãn các điều kiện sau:

- Lâm sàng và cận lâm sàng chẩn đoán ung thư vòm mũi họng tái phát tại vòm và/hoặc tại hạch cổ.
- Thể trạng bệnh nhân tốt (KPS $\geq$ 80%)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nhóm tiến cứu:

- Xạ trị vào u tái phát và hạch cổ. Liều xạ từ 60- 70 Gy. Phân liều xạ 200cGy/ngày $\times$ 5 ngày/ tuần $\times$ 6-7 tuần. Đơn hóa trị Cisplatin 40mg/m²/ ngày (tuần) $\times$ 6 tuần đồng thời với xạ trị.
- Xét nghiệm máu, các chỉ số sinh hoá liên quan đến chức năng gan, thận mỗi 10 ngày
- Ghi nhận các tác dụng phụ (nếu có) của xạ trị và hoá chất.
- Đánh giá mức độ đáp ứng (theo WHO) của bệnh sau 3 tháng kể từ ngày điều trị cuối

Nhóm hồi cứu:

- Xạ trị đơn thuần và u và hạch cổ. Liều xạ từ 60- 70 Gy. Phân liều như nhóm tiến cứu
- Nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu, thống kê mô tả.

Nhập và phân tích số liệu: SPSS 15.0 for Windows. Ước lượng thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm không tiến triển bệnh (progression-free survival- PFS) bằng Kaplan- Meier. So sánh sự khác biệt về sống thêm giữa các nhóm bằng log-rank test.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (%)
Giai đoạn bệnh tiên phát	
T1	2 (2,9%)
T2	20 (28,6%)
T3	29 (41,4%)
T4	19 (27,1%)
N0	17 (24,3%)
N1	6 (8,6%)
N2	36 (51,4%)
N3	11 (15,7%)
GĐ I	0
GĐ II	4 (5,7%)
GĐ III	39 (55,7%)
GĐ IVa	15 (21,4%)
GĐ IVb	12 (17,1%)
Vị trí tái phát	
Tại vòm	25 (35,7%)
Tại hạch	12 (17,1%)
Tại cả vòm và hạch	33 (47,2%)
Mức độ tái phát tại vòm	
Khu trú (rT1-rT2)	13/58 (22,4%)
Lan rộng (rT3-rT4)	45/58 (77,6%)
Thời gian tái phát trung bình (tháng)	14 (4- 58)

Bảng 2. Lý do vào viện

Triệu chứng	Số BN	Tỷ lệ %
Nổi hạch cổ	45	64,3
Đau đầu	27	38,6
Khẹt máu mũi	10	14,3
Ngạt tắc mũi	9	12,8
Sụp mí	9	12,8
Lác mắt	7	10
Tê bì nửa mặt	7	10
Ù tai	4	5,7
Đau mắt/ Lồi mắt	3	4,3

Bảng 3. Vị trí xuất hiện hạch cổ

Vị trí	Số BN (n= 45)	Tỷ lệ %
Cũ	27	60
Mới	12	26,7
Cả cũ và mới	6	13,3

Bảng 4. Chẩn đoán xác định tái phát

Loại xét nghiệm	Số BN	Tỷ lệ %
Mô bệnh học u vòm (sinh thiết)	22	31,4
Tế bào học u vòm (phết tế bào bong)	11	15,7
Tế bào học hạch cổ (chọc kim nhỏ)	38	54,2

Bảng 5. Đáp ứng điều trị

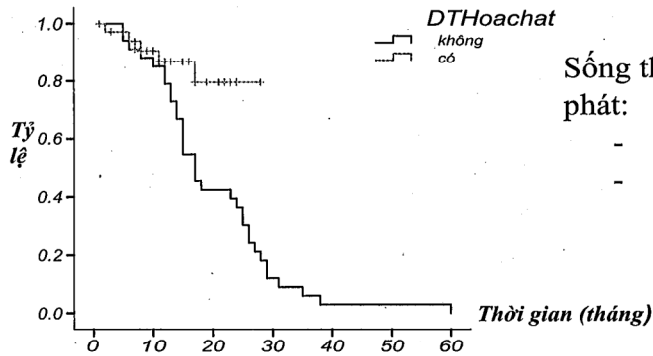
Đáp ứng	Phác đồ	Hóa- xạ đồng thời	Xạ đơn thuần
Hoàn toàn		58,3%	35,3%
Một phần		30,6%	50%
Không đáp ứng/ Tiến triển		11%	14,7%

Bảng 6. Độc tính

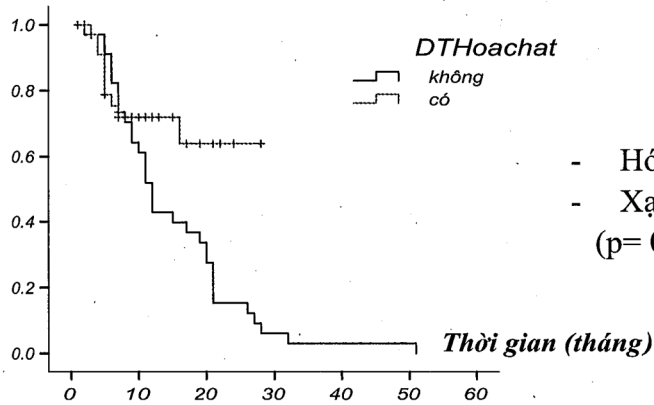
	Độ 0 (%)	Độ I (%)	Độ II (%)	Độ III (%)
Hạ bạch cầu	44,4	30,6	22,2	2,8
Hạ bạch cầu hạt	61,1	19,4	13,9	5,6
Hạ Hemoglobin	50,0	25,0	22,2	2,8
Hạ tiểu cầu	86,1	13,9		
Tăng SGOT	63,9	30,6	5,6	
Tăng SGPT	77,8	16,7	5,6	
Tăng Ure máu	97,2	2,8		
Tăng Creatinin	97,2	2,8		

Bảng 7. Tác dụng phụ của điều trị

	Độ 0 (%)	Độ I (%)	Độ II (%)	Độ III (%)	Độ IV (%)
Xạm da	19,4	66,7	2,8	8,3	2,8
Loét họng miệng	13,9	33,3	38,9	13,9	
Khô miệng	16,7	25,0	55,6	2,8	
Nôn mửa	27,7	33,3	30,6	8,3	
Khít hàm	83,3	11,1	5,6		
Xơ cổ	63,9	22,2	13,9		



Biểu đồ 1: Sống thêm 2 năm toàn bộ sau tái phát



Biểu đồ 2: Sống thêm 2 năm không tiến triển bệnh sau tái phát

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm bệnh nhân

Phần lớn BN có giai đoạn bệnh tiên phát muộn (theo UICC-1997), trong đó giai đoạn III chiếm 55,7% và giai đoạn IV chiếm 38,5%. Thời gian tái phát trung bình là 14 tháng (4-58 tháng) (Bảng 1). Phần lớn BN vào viện vì xuất hiện hạch

cổ trở lại (64,3%) và đau đầu (38,6%) (Bảng 2). 82,8% các BN tái phát tại vòm, trong đó 47,1% tái phát tại cả vòm và hạch cổ (Bảng 1). Tái phát tại hạch xảy ra chủ yếu tại những vị trí hạch cũ, chiếm 73,3% (Bảng 3). Tồn thương tái phát tại vòm thường lan rộng, xâm lấn xương và thần kinh (rT3-rT4), chiếm 77,6% (Bảng 1).

Bảng 8. So sánh đặc điểm bệnh nhân

	Karen K. Fu và CS[8]	Donald Poon và CS[6]	NC của chúng tôi
Tuổi trung bình	54,6	49	53
Thời gian tái phát (tháng)	24,6	28	14
Giai đoạn III, IV tiên phát (%)		57	88
Vị trí tái phát (%)			
Tại vòm	72,2	100	82,8
Tại hạch	37,2	19	64,3
Mức độ tái phát tại vòm (%)			
Khu trú (rT1-rT2)		34,3	22,4
Lan rộng (rT3-rT4)		65,7	77,6

4.2. Độc tính và tác dụng phụ gặp trên nhóm hóa-xạ đồng thời

Bảng 6 cho thấy 55,6% các BN có hạ bạch cầu, 38,9% các BN hạ bạch cầu hạt và 50% các BN hạ huyết sắc tố, chủ yếu là độ I và độ II. Độc tính trên gan và thận (qua chỉ số men gan và creatinin máu) là không đáng kể, phần lớn ở trong giới hạn bình thường, còn lại chủ yếu là độ I. Tác dụng phụ của điều trị thường gặp nhất là khô miệng, viêm loét niêm mạc họng miệng, nôn mửa và xơ cổ.

Có 2 vấn đề đáng lưu ý:

- Thời gian tái phát trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 14 tháng, sớm hơn nhiều so với các tác giả khác. Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy rằng tái phát thường xảy ra trong một, hai năm đầu sau điều trị. Và thời gian tái phát là một yếu tố tiên lượng kiểm soát bệnh tại chỗ- tại vùng và sống thêm. Sống thêm không tiến triển bệnh ở những bệnh nhân tái phát ≥ 1 năm đạt 69,4%, tỷ lệ này chỉ còn 44,4% nếu tái phát < 1 năm [3]. Điều đó khuyến cáo: cần tăng cường theo dõi sát BN trong 1,2 năm đầu, nhằm phát hiện tái phát ở giai đoạn sớm nhất, và điều trị tái phát đạt hiệu quả cao nhất.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, 64,3% các BN nhập viện vì xuất hiện hạch cổ trở lại, trong số đó có đến 73,3% tái phát ngay tại những vị trí hạch cũ. Cũng trong một nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại Bệnh viện K Hà Nội (2003), 61,6% hạch cổ tái phát ngay tại vị trí cũ [2]. Có thể lý giải điều này rằng, thứ nhất, chúng ta chưa đánh giá hết mức độ xâm lấn hạch cổ trước điều trị; thứ hai, xạ trị đơn thuần với liều triệt căn kinh điển không đủ để kiểm soát hệ thống hạch cổ, đặc biệt là các hạch di căn vi thể? Rõ ràng, như nhiều tác giả ghi nhận, điều trị tại hạch nan giải không kém điều trị tại vòm; và từ đây, người ta lưu ý vai trò của hóa trị phối hợp nhằm kiểm soát tại chỗ và tại vùng trong điều trị ung thư vòm?

4.3. Về đáp ứng và độc tính

Bảng 5 cho thấy mức độ đáp ứng của hai nhóm điều trị. Ở nhóm xạ đơn thuần, đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh không đáp ứng hoặc tiếp tục tiến triển lần lượt là 35,3%, 50% và 14,7%; trong khi đó những tỷ lệ này ở nhóm hóa- xạ đồng thời lần lượt là 58,3%, 30,6% và 11%.

Nghiên cứu của Donald Poon và CS cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung đạt 58% (29% đáp ứng hoàn toàn và 29% đáp ứng một phần) [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đáp ứng hoàn toàn đạt 58,3% ở nhóm hóa- xạ đồng thời, và 35,3% ở nhóm xạ đơn thuần.

Độc tính liên quan đến điều trị được ghi nhận ở bảng 2 và 3, cho thấy mức độ là có thể chấp nhận được. Tỷ lệ hạ bạch cầu, hạ bạch cầu hạt và hạ Hb lần lượt là 55,6%, 38,9% và 50%, chủ yếu là hạ độ I và II. Độ III rất ít gặp.

Các tác dụng phụ do điều trị thường gặp là xạm da, viêm loét họng miệng, nôn mửa, khô miệng, khít hàm và xơ cổ, chủ yếu là độ I và độ II. Viêm loét họng miệng do xạ trị thường gặp nhất. Theo Zee-Wan Wang và CS, khi so sánh nhóm xạ trị đơn thuần và hóa-xạ đồng thời điều trị tái phát, thấy rằng ở nhóm hóa-xạ đồng thời, tỷ lệ biến chứng viêm loét họng miệng cao hơn, tuy nhiên không gặp viêm loét độ III và IV, nguyên nhân có thể do trường chiếu xạ thu nhỏ khi xạ trị lại [10].

4.4. Thời gian sống thêm

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm 2 năm toàn bộ ở nhóm hóa- xạ đồng thời đạt 79,5% và ở nhóm xạ đơn thuần là 36,5%. Tham khảo các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, cho thấy có sự khác nhau về kết quả sống thêm. Nghiên cứu của Karen K.Fu và CS trên 74 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng tái phát được xạ trị đơn thuần lần 2, cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm, 5 năm,

và 10 năm lần lượt là 49%, 37% và 18%. Tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi đạt thấp hơn (36,5%). Nguyên nhân do khác biệt trong phương pháp điều trị lại. Bệnh nhân trong nghiên cứu của Karen K.Fu được xạ trị từ ngoài, xạ áp sát, hoặc phối hợp cả hai phương pháp. Vì không đồng nhất trong các phương pháp điều trị lại nên thật khó để có sự so sánh, đối chiếu chính xác. Cũng vậy, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm trong nghiên cứu của Donald Poon và CS đạt 45%, trong đó 77% các bệnh nhân được hóa trị với cisplatin, 69% các bệnh nhân phối hợp cisplatin/5-fluorouracil, và cũng không đồng nhất về số đợt hóa trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sống thêm toàn bộ 2 năm đạt 79,5%, cao hơn hẳn nhóm xạ đơn thuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Sống thêm không tiến triển bệnh 2 năm trong nghiên cứu của Donald Poon và CS đạt 23%, trong khi tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh 3- năm trong nghiên cứu của Karen K. Fu (bệnh nhân được xạ đơn thuần) là 52%. Nguyên nhân có thể được lý giải như ở phần trên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm không tiến triển bệnh 2 năm ở nhóm hóa xạ đồng thời đạt 64%, ở nhóm xạ đơn thuần chỉ đạt 15,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

1. Gồm có 54 nam (77,1%), nữ 16 (22,9 %). Chẩn đoán xác định tái phát (mô bệnh học 31,4 %, tế bào học phết tế bào bong 15,7 %, tế bào học chọc kim nhỏ 54,2 %).

2. Đáp ứng điều trị hoàn toàn với Hoá-xạ đồng thời (58,3 %), Xạ đơn thuần (35,3 %). Đáp ứng điều trị một phần với Hoá-xạ đồng thời (30,6 %), Xạ đơn thuần (50 %). Không đáp ứng / tiến triển với Hoá-xạ đồng thời (11 %), Xạ đơn thuần (14,7 %).

3. Sống thêm 2 năm toàn bộ sau tái phát:

Hoá - xạ đồng thời là 79,5 %, xạ đơn thuần là 36,5 % ($p=0,009$).

4. Điều trị triệu chứng với phác đồ hoá-xạ đồng thời hứa hẹn đem lại kết quả bước đầu khả quan, góp phần kiểm soát tại chỗ-tại vùng, cải thiện sống thêm và sống thêm không tiến triển bệnh. Biện chứng của điều trị là không thể tránh khỏi, nhưng trong giới hạn có thể chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2000), "*Ung thư đầu-mặt-cổ*", Hoá chất điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr.59-63.

2. Phạm Nguyên Tường, Nguyễn Hữu Thọ (2003), "*Đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng tái phát tại chỗ- tại vùng*", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, chuyên đề Ung bướu học, tập 11, phụ bản số 4, tr.88-93.

3. Phạm Nguyên Tường, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Duy Thăng và CS (2007), "*Hóa xạ đồng thời điều trị ung thư vòm mũi họng tái phát tại chỗ tại vùng*", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, chuyên đề Ung bướu học, tập 7, phụ bản số 4, tr.13-20.

4. Vũ Văn Vũ, Đặng Thanh Hồng, Phạm Chí Kiên, Đặng Huy Quốc Thịnh, Trần Văn Thiệp, và CS (2004), "*Đại cương hoá trị ung thư đầu cổ*", Ung bướu học nội khoa, Nhà xuất bản Y học, tr.207-223.

5. Carlos A. Perez (1997), "*Nasopharynx*", Principles and Practice of Radiation Oncology, Lippincott-Raven Publisher, pp.897-933.

6. Donald Poon, Swee-peng Yap, Zee-wan Wang, et al (2004), "*Concurrent chemoradiotherapy in locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma*", Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol.59, No.5, pp.1312-1318.

7. Eng H. Tan, Eu T. Chua, Joseph Wee, et al (1999), "*Concurrent chemoradiotherapy*

followed by adjuvant chemotherapy in Asian patients with nasopharyngeal carcinoma: toxicities and preliminary results", Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol.45, No.3, pp.597-601.

8. Karen K. Fu, Jing-min Hwang, Theodore L. Phillips (1998), "*Re-irradiation of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma*", UICC Workshop on NPC, Singapore, pp.173-188.

9. Rodney R.m, Nicholas J.c, John R.C (2001), "*Nasopharynx*", Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th edition, Lippincott Williams and Wilkins.

10. Zee-wan Wong, Eng-huat Tan, Swee-peng Yap, et al (2002), "*Chemotherapy with or without radiotherapy in patients with locoregionally recurrent nasopharyngeal carcinoma*", Head&Neck, June, pp. 549-553.